

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MYLAN-TRAMADOL/ACET**

comprimés d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol

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

**Norme de Mylan**

Analgésique à action centrale

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date de préparation :  
Le 18 juillet 2016

N° de contrôle de la présentation : 196618

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	3
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE.....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	21
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	25
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	26
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>27</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
ÉTUDES CLINIQUES .....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	33
TOXICOLOGIE.....	36
RÉFÉRENCES.....	44
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>46</b>

**Pr MYLAN-TRAMADOL/ACET**  
comprimés d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol  
37,5 mg de chlorhydrate de tramadol/325 mg d'acétaminophène  
**Norme de Mylan**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
orale	37,5 mg de chlorhydrate de tramadol/325 mg d'acétaminophène	Silice colloïdale anhydre, crospovidone, triacétate de glycérol, hypromellose, oxyde de fer jaune, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, povidone, amidon pré-gélatinisé, acide stéarique et dioxyde de titane

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**Adultes :**

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

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

MYLAN-TRAMADOL/ACET (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol) 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 de l'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, MYLAN-TRAMADOL/ACET n'est pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans.

**CONTRE-INDICATIONS**

MYLAN-TRAMADOL/ACET (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol) sont contre-indiqués chez :

- Les patients qui ont déjà présenté une hypersensibilité au tramadol, à l'acétaminophène, aux opioïdes ou à tout autre composant du produit;
- Les patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. obstruction intestinale, sténose) ou toute maladie ou affection qui nuit au transit intestinal (p. ex. iléus de tout type);
- 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. MYLAN-TRAMADOL/ACET risque d'accentuer la dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire dans de telles circonstances;
- Les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave;
- Les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'une telle thérapie);
- Les patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs;
- Les patients atteints d'asthme aigu ou d'une autre affection obstruant les voies respiratoires ou à ceux qui sont en état de mal asthmatique;
- Les patients présentant une dépression respiratoire aiguë, ayant des taux sanguins élevés en dioxyde de carbone ou présentant un cœur pulmonaire;
- Les patients présentant une dépression grave du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne, ou un traumatisme crânien;
- Les femmes qui allaitent ou les femmes enceintes, pendant le travail et l'accouchement.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

#### Hépatotoxicité

MYLAN-TRAMADOL/ACET (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol) contient de l'acétaminophène, lequel a été lié à des cas d'insuffisance hépatique aiguë, entraînant parfois une greffe du foie ou le décès. La plupart des cas d'atteinte hépatique sont liés à des doses d'acétaminophène qui dépassent la limite quotidienne maximale et souvent, plus d'un produit contenant de l'acétaminophène est impliqué.

#### 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. Le risque d'insuffisance hépatique aiguë est plus élevé chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique sous-jacente et chez les personnes qui consomment de l'alcool durant un traitement par l'acétaminophène.

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 faut indiquer aux patients de ne pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée d'acétaminophène (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**). Il faut recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin et de ne pas attendre la survenue de symptômes en cas de surdose soupçonnée d'acétaminophène (voir **SURDOSAGE, Acétaminophène**).

#### Utilisation dans le cadre d'une maladie hépatique

MYLAN-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique, l'acétaminophène pourrait exacerber l'insuffisance hépatique. La maîtrise de la douleur peut aussi être compromise, car le tramadol n'est pas métabolisé adéquatement.

MYLAN-TRAMADOL/ACET n'a pas fait l'objet d'études chez les patients dont la fonction hépatique était altérée. Les facteurs de risque théoriques d'hépatotoxicité par l'acétaminophène chez les patients atteints de maladie hépatique chronique sont le ralentissement du métabolisme de l'acétaminophène, l'intensification de l'activité du système enzymatique du cytochrome P450 ou l'épuisement des réserves en glutathion. La fonction hépatique doit être surveillée chez les patients atteints d'une maladie hépatique.

### **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, MYLAN-TRAMADOL/ACET ne doit pas être utilisé en association avec d'autres produits qui contiennent de l'acétaminophène. Les patients, atteints ou non d'une maladie hépatique, ne doivent pas dépasser la dose quotidienne maximale d'acétaminophène. 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.).

### **Risque de 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 (voir aussi Risque de syndrome sérotoninergique et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). 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) ou inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN);
- antidépresseurs tricycliques (p. ex. imipramine et amitriptyline) et autres composés tricycliques (p. ex. cyclobenzaprine, prométhazine, etc.);
- 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 (voir **SURDOSAGE, Tramadol**).

### **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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie associés à l'utilisation de l'acétaminophène ont été signalés après commercialisation. Les signes cliniques sont enflure du visage, de la bouche et de la gorge, détresse respiratoire, urticaire, éruption cutanée, prurit et vomissements. Bien que peu fréquents, des cas d'anaphylaxie menaçant le pronostic vital et nécessitant une attention médicale d'urgence ont été signalés. Il faut indiquer aux patients de mettre fin immédiatement au traitement par MYLAN-TRAMADOL/ACET et d'obtenir des soins médicaux s'ils manifestent ces symptômes. Ne pas prescrire MYLAN-TRAMADOL/ACET aux patients qui sont allergiques à l'acétaminophène.

### **Abus, toxicomanie et dépendance**

Le tramadol comporte un risque de dépendance psychique et physique de type morphinique ( $\mu$ -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 MYLAN-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 MYLAN-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 de l'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 de MYLAN-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 de MYLAN-TRAMADOL/ACET.

L'abus et la toxicomanie sont distincts et indépendants de la dépendance physique et de la tolérance. De plus, l'abus d'opioïdes peut survenir en l'absence de toxicomanie 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, la toxicomanie et le détournement ne devraient pas empêcher une prise en charge adéquate de la douleur. Le développement d'une toxicomanie 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 toxicomanie 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 de l'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol : attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies et acouphène. 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 MYLAN-TRAMADOL/ACET consistent en une dépression du système nerveux central, une dépression respiratoire, des crises convulsives et le décès (voir **Risque de crises convulsives** et **Respiratoire**). La nécrose hépatique (centrolobulaire) est une conséquence grave potentielle du surdosage par l'acétaminophène; elle entraîne l'insuffisance hépatique et le décès (voir **Hépatique**).

En cas de surdose soupçonnée, même si les symptômes ne sont pas apparents, il faut obtenir de l'aide médicale immédiate et le traitement doit être instauré sans délai. Lors du traitement d'un surdosage par le tramadol, il faut avant tout maintenir une ventilation suffisante tout en appliquant un traitement de soutien général (voir **SURDOSAGE, Traitement du surdosage**).

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

MYLAN-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**

MYLAN-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué 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 CO<sub>2</sub> 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 (voir **Respiratoire, Dépression respiratoire**).

## **Respiratoire**

### **Dépression respiratoire**

MYLAN-TRAMADOL/ACET doit être administré avec prudence chez les patients qui courent un risque de dépression respiratoire, y compris les patients dont la réserve respiratoire est substantiellement réduite, ou qui présentent une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques de MYLAN-TRAMADOL/ACET peuvent diminuer la pulsion respiratoire au point de causer l'apnée. 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 **Risque de crises convulsives** et **SURDOSAGE, Tramadol**).

### **Métabolisme ultra-rapide des cytochromes P450 (CYP) 2D6**

Certains patients sont des métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6. Ces personnes transforment plus rapidement que d'autres le tramadol en son métabolite opioïde plus puissant O-desméthyltramadol (M1). Cette conversion rapide peut entraîner des effets indésirables opioïdes plus intenses que ceux escomptés, dont la dépression respiratoire menaçant le pronostic vital (voir **Populations particulières, Femmes qui allaitent; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**). La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 varie grandement au sein de la population (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Race**).

### **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 de réagir 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.

### **Endocrinien et métabolisme**

#### **Hyponatrémie**

De très rares cas d'hyponatrémie ont été signalés après l'utilisation du tramadol, habituellement chez des patients présentant des facteurs de risque, comme un âge avancé ou la prise concomitante de médicaments pouvant entraîner une hyponatrémie (p. ex. antidépresseurs, benzodiazépines, diurétiques). Dans certains cas, l'hyponatrémie semblait être due au syndrome d'antidiurèse inappropriée et a disparu après l'arrêt du traitement par acétaminophène et chlorhydrate de tramadol et un traitement approprié (p. ex. restriction liquidienne). Pendant le traitement par acétaminophène et chlorhydrate de tramadol, il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'hyponatrémie chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants.



## **Neurologique**

### **Interaction avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC)**

MYLAN-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 que MYLAN-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**

MYLAN-TRAMADOL/ACET ne doit pas être pris de façon concomitante avec la consommation d'alcool.

### **Utilisation chez les patients ambulatoires**

MYLAN-TRAMADOL/ACET peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite automobile et la manipulation de machines. De ce fait, les patients qui prennent ce médicament doivent en être avisés.

### **Utilisation avec des inhibiteurs de la MAO**

L'utilisation concomitante de MYLAN-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 **Risque de Crises convulsives** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) et de syndrome sérotoninergique.

### **Risque de syndrome sérotoninergique**

Il est possible qu'un syndrome sérotoninergique pouvant menacer le pronostic vital survienne à l'emploi de produits contenant du tramadol, y compris MYLAN-TRAMADOL/ACET, en particulier lors de l'utilisation concomitante d'agents sérotoninergiques comme les ISRS, les ISRN, les antidépresseurs tricycliques (ATC), les inhibiteurs de la MAO, tels le linézolide et le bleu de méthylène, les triptans, d'autres agents sérotoninergiques (p. ex. lithium ou millepertuis) et les précurseurs de la sérotonine comme le L-tryptophane avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine et avec des médicaments qui altèrent le métabolisme du tramadol (inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4). Cela peut se produire aux doses recommandées (voir **Risque de crises convulsives**, **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui abaissent le seuil convulsif**).

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre l'altération de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), l'instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausée, vomissements, diarrhée).

## **Gastro-intestinal**

Il faut être prudent lors de la prescription de MYLAN-TRAMADOL/ACET aux patients qui présentent un trouble gastro-intestinal sous-jacent pouvant les prédisposer à une occlusion. Le tramadol peut ralentir la motilité intestinale.

## **Affections abdominales aiguës**

L'administration de MYLAN-TRAMADOL/ACET peut compliquer l'évaluation clinique des patients atteints d'affections abdominales aiguës.

## **Rénal**

### **Maladie rénale**

MYLAN-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (définie comme un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

L'acétaminophène aurait causé une toxicité dans cette population.

Acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 (voir **CONTRE-INDICATIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

## **Carcinogénèse, mutagénèse 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  $\leq 30$  mg/kg (90 mg/m<sup>2</sup> ou la moitié de la dose quotidienne maximale de tramadol chez l'être humain [185 mg/m<sup>2</sup>]) 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  $\leq 30$  mg/kg [180 mg/m<sup>2</sup>], 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/m<sup>2</sup>) à des rats mâles et de 75 mg/kg (450 mg/m<sup>2</sup>) à des rates. Ces doses équivalent à 1,6 et 2,4 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain (185 mg/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup> et 2 604 mg/m<sup>2</sup>, ou 1,6 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain [185 mg/m<sup>2</sup> et 1 591 mg/m<sup>2</sup>]), 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> ou 2,6 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain).

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

MYLAN-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les femmes enceintes, et avant ou durant le travail. Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte. Les paramètres de l'emploi sécuritaire pendant la grossesse n'ont pas été établis. Des cas de crises convulsives néonatales, de syndrome de sevrage néonatal, de mort foetale et de mortinatalité ont été signalés avec le chlorhydrate de tramadol en postcommercialisation.

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 de MYLAN-TRAMADOL/ACET, le cas échéant, sur la croissance, le développement et la maturation fonctionnelle de l'enfant.

#### **Femmes qui allaitent :**

MYLAN-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**). 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.

Certaines femmes sont des métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 du tramadol, ce qui peut entraîner des taux sériques dangereusement plus élevés que prévu de M1, lesquels peuvent passer dans le lait maternel et ainsi atteindre les nourrissons allaités. Ainsi, l'emploi de tramadol par la mère peut entraîner des réactions indésirables graves, y compris le décès des nourrissons allaités (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire**).

#### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de l'association acétaminophène et chlorhydrate de tramadol n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. Par conséquent, l'emploi de MYLAN-TRAMADOL/ACET 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 pharmacothérapie multiple parmi la population gériatrique.

**RÉACTIONS INDÉSIRABLES****Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.*

L'association acétaminophène et chlorhydrate de tramadol a été administrée 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<sup>a</sup> et traités par l'association acétaminophène et chlorhydrate de tramadol, à une incidence supérieure à celle observée avec le placebo**

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

<sup>a</sup> Dans des essais contrôlés par placebo d'une durée de trois mois

## **Incidence $\geq$ 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 $<$ 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 le 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 le 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.

De très rares cas d'hyponatrémie ou de syndrome d'antidiurèse inappropriée ont été signalés chez des patients recevant du tramadol, habituellement chez des patients présentant des facteurs de risque prédisposants, comme un âge avancé ou la prise concomitante de médicaments pouvant entraîner une hyponatrémie.

**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 ( $\mu$ -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 des comprimés d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 de MYLAN-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 de MYLAN-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 des comprimés d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol : attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies et acouphène. 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.

Le tramadol est converti en son métabolite actif M1 par le CYP2D6, et de ce fait, est affecté par l'action d'inhibiteurs de CYP2D6, ce qui peut avoir un effet sur la réponse thérapeutique (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Métabolisme**).

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)**

MYLAN-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 inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (ISRN), 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 MYLAN-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**).

### **Médicaments qui augmentent le risque de syndrome sérotoninergique**

Il est possible qu'un syndrome sérotoninergique pouvant menacer le pronostic vital survienne à l'emploi de produits contenant du tramadol, y compris MYLAN-TRAMADOL/ACET, en particulier lors de l'utilisation concomitante d'agents sérotoninergiques comme les ISRS, les ISRN, les antidépresseurs tricycliques (ATC), les triptans, les inhibiteurs de la MAO, tels le linézolide et le bleu de méthylène, le lithium ou millepertuis, et les précurseurs de la sérotonine comme le L-tryptophane avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine et avec des médicaments qui altèrent le métabolisme du tramadol (inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4). S'il est cliniquement justifié d'administrer en concomitance acétaminophène et chlorhydrate de tramadol et un médicament qui altère le système de neurotransmission sérotoninergique, il est conseillé de placer le patient sous surveillance étroite, surtout au moment de l'instauration du traitement et lors des augmentations de la dose (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de syndrome sérotoninergique**).

### **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 dépresseurs 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 de MYLAN-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 MYLAN-TRAMADOL/ACET 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 de MYLAN-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 de MYLAN-TRAMADOL/ACET et de substances apparentées à la warfarine en raison de rapports d'augmentations du RIN (rapport international normalisé) chez certains patients.

## **Interactions médicament-aliment**

Lorsque l'acétaminophène et 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**

MYLAN-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 MYLAN-TRAMADOL/ACET conjointement avec d'autres produits contenant de l'acétaminophène ou du tramadol.

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

Ne pas dépasser la dose maximale recommandée de MYLAN-TRAMADOL/ACET.

Le tramadol est converti en son métabolite actif M1 par le CYP2D6, ainsi son innocuité et son efficacité sont contrôlées par l'activité du CYP2D6, qui varie grandement chez les humains (voir

**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Race**). Le niveau d'activité du CYP2D6 a été associé à des observations liées au tramadol qui allaient de l'absence d'effet à des réponses pouvant potentiellement susciter des conséquences médicales graves (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**).

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Adultes**

Pour la prise en charge de la douleur, la dose recommandée de MYLAN-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 MYLAN-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.

#### **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 de l'association acétaminophène et chlorhydrate de tramadol n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser MYLAN-TRAMADOL/ACET chez les patients de moins de 18 ans.

#### **Prise en charge de patients ayant besoin de médicament de secours**

Si MYLAN-TRAMADOL/ACET 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 MYLAN-TRAMADOL/ACET.

#### **Arrêt du traitement**

Des symptômes de sevrage sont possibles si MYLAN-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 traitement par l'association acétaminophène et chlorhydrate de tramadol, quoique moins fréquemment. L'expérience clinique suggère qu'on peut éviter les symptômes de sevrage en réduisant graduellement la dose de MYLAN-TRAMADOL/ACET (voir **ABUS, TOXICOMANIE ET DÉPENDANCE, Symptômes de sevrage**).

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si il n'y a pas de symptômes.

MYLAN-TRAMADOL/ACET 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, syndrome sérotoninergique, hyponatrémie, 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 : irritabilité gastro-intestinale, 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 de MYLAN-TRAMADOL/ACET peut occasionner un surdosage polymédicamenteux menaçant le pronostic vital; il est recommandé de consulter un centre antipoison. L'estomac doit être vidé sans délai, et dans les cas d'intoxication grave, il est nécessaire de mettre en place des mesures de soutien vigoureuses.

Lors du traitement d'un surdosage par le tramadol, 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 létal 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.

Lors du traitement d'un surdosage par l'acétaminophène, il faut décontaminer l'estomac avec du charbon activé juste avant d'administrer l'antidote de l'acétaminophène N-acétylcystéine (NAC) pour réduire l'absorption générale si l'on sait ou l'on soupçonne que l'acétaminophène a été ingéré dans les quelques heures précédant l'arrivée du patient. Il faut mesurer immédiatement le taux plasmatique d'acétaminophène si le patient se présente 4 heures ou plus après l'ingestion afin d'évaluer le risque potentiel d'hépatotoxicité; les taux d'acétaminophène mesurés moins de 4 heures suivant l'ingestion pourraient être trompeurs. L'antidote NAC doit être administré aussitôt que possible par voie intraveineuse ou orale.

## **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  $\mu$  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  $\mu$ . 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  $\mu$  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**

### **Tramadol**

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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 <sup>a</sup>	(+)-Tramadol	(-)-Tramadol	(+)-M1	(-)-M1	acétaminophène
C <sub>max</sub> (ng/mL)	64,3 (9,3)	55,5 (8,1)	10,9 (5,7)	12,8 (4,2)	4,2 (0,8)
t <sub>max</sub> (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 <sub>1/2</sub> (h)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	6,2 (1,6)	2,5 (0,6)

<sup>a</sup> La C<sub>max</sub> a été mesurée en µg/ml dans le cas de l'acétaminophène.

Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol, 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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol a lieu principalement dans l'intestin grêle.

### **Effets des aliments**

La prise d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 µg/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.

Les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 transforment le tramadol en son métabolite actif (M1) plus rapidement et de façon plus complète que d'autres patients.

Par ailleurs, certains sujets sont des « métaboliseurs lents » du CYP2D6, et donc du tramadol ou d'autres médicaments (p. ex. débrisoquine, dextrométhorphan et antidépresseurs tricycliques) (voir **Populations et états pathologiques particuliers, Race**).

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 du CYP2D6 que chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6. 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 crises convulsives et syndrome sérotoninergique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Acétaminophène**

L'acétaminophène est métabolisé principalement dans le foie suivant une cinétique du premier ordre; 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 l'association acétaminophène et chlorhydrate de tramadol, 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 des comprimés d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol.

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 acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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. 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. MYLAN-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**).

#### **Insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique et la tolérabilité de l'association acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 de MYLAN-TRAMADOL/ACET n'est pas recommandé en présence d'insuffisance hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique**).



### **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 l'association acétaminophène et chlorhydrate de tramadol, 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.

### **Pédiatrie**

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

### **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 l'association acétaminophène et chlorhydrate de tramadol incluant 50 hommes et 34 femmes bien portants. On ignore la portée clinique de cette différence.

### **Race**

En raison d'un génotype spécifique, certains patients sont des métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 du tramadol. Ces personnes convertissent le tramadol en M1, son métabolite actif, plus rapidement et de façon plus complète que d'autres ce qui entraîne des concentrations sériques de M1 plus élevées que celles escomptées. La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 varie grandement et a été estimée à entre 0,5 et 1 % dans les populations chinoise, japonaise et hispanique, à entre 1 et 10 % dans la population de race blanche, à 3 % dans la population afro-américaine, et à entre 16 et 28 % dans les populations nord-africaine, éthiopienne et arabe. Les données concernant les autres groupes ethniques ne sont pas disponibles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, Populations particulières, Femmes qui allaitent**).

Par ailleurs, certains patients sont porteurs du phénotype de métaboliseurs lents du CYP2D6 et ne convertissent pas suffisamment le tramadol en M1, son métabolite actif, pour bénéficier de l'effet analgésique du médicament (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**). La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 est estimée à 5-10 % dans la population de race blanche, et à 1 % chez les Asiatiques.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Distribuer dans un contenant hermétique. Conserver à température ambiante contrôlée (15°C à 30°C).

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés MYLAN-TRAMADOL/ACET sont offerts en flacons de 100 et 500, et en boîtes de 30.

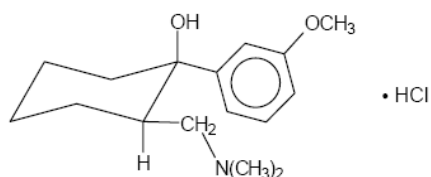
Les comprimés MYLAN-TRAMADOL/ACET combinent deux analgésiques à action centrale, le tramadol et l'acétaminophène. Les comprimés pelliculés oblongs jaune pâle portent la gravure « P/T » sur une face et « M » sur l'autre face. Chaque comprimé renferme 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène en tant qu'ingrédients actifs. Les ingrédients inactifs sont : silice colloïdale anhydre, crospovidone, triacétate de glycérol, hypromellose, oxyde de fer jaune, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, povidone, amidon pré-gélifié, acide stéarique et dioxyde de titane.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

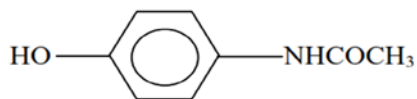
Nom propre :	chlorhydrate de tramadol
Nom chimique :	chlorhydrate de ( $\pm$ ) <i>cis</i> -2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexanol
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ et 299,84 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Le chlorhydrate de tramadol se présente sous forme de poudre cristalline inodore de couleur blanche ou blanchâtre. Son point de fusion se situe entre 180 et 183°C.
-------------------------------	---

Nom propre :	acétaminophène
Nom chimique :	<i>N</i> -(4-hydroxyphényl)-acétamide
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_8H_9NO_2$ et 151,16 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	L'acétaminophène se présente sous forme de poudre blanche inodore ayant un point de fusion qui se situe entre 168 et 172°C.
-------------------------------	---

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée, équilibrée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, avec permutation et comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences à été menée en insu auprès de 28 hommes adultes normaux, sains et à jeun, pour comparer la biodisponibilité des comprimés MYLAN-TRAMADOL/ACET (chlorhydrate de tramadol et acétaminophène à 37,5 mg /325 mg) (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle des comprimés pelliculés

<sup>Pr</sup>TRAMACET (chlorhydrate de tramadol et acétaminophène à 37,5 mg /325 mg) fabriqués par Janssen- Ortho Inc., Ontario, Canada.

Tramadol (1x37,5 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
<b>ASC<sub>T</sub></b> (ng•hr/mL)	1074,18 1130,79 (31,86)	1071,66 1123,34 (30,30)	100,23	97,40-103,15
<b>ASC<sub>I</sub></b> (ng•hr/mL)	1186,04 1263,78 (35,37)	1182,33 1253,33 (33,81)	100,31	97,11-103,62
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)	114,84 118,65 (25,79)	117,91 122,16 (26,38)	97,40	94,09-100,81
<b>T<sub>max</sub></b> § (h)	2,00 (1,00-3,00)	2,13 (1,00-3,00)		
<b>T<sub>1/2</sub></b> € (h)	6,81 (21,07)	6,78 (18,82)		

\* Comprimés Mylan-Acetaminophen 325mg/Tramadol HCL 37,5mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

† Les comprimés <sup>Pr</sup>TRAMACET (chlorhydrate de tramadol et acétaminophène), 37,5 mg /325 mg (Janssen- Ortho Inc., Ontario, Canada,) ont été achetés au Canada.

§ Exprimée uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

€Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Acétaminophène (1x325 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
<b>AUC<sub>T</sub></b> (ng•hr/mL)	17424,02 1830965 (32,01)	17599,38 18434,86 (30,80)	99,00	95,96 - 102,14
<b>AUC<sub>I</sub></b> (ng•hr/mL)	18333,84 19229,46 (31,30)	18428,43 19274,46 (30,17)	99,48	96,61 - 102,44
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)	4299,18 4486,57 (29,14)	4248,45 4430,62 (29,01)	101,19	95,08 - 107,70
<b>T<sub>max</sub></b> § (h)	0,75 (0,50-2,25)	0,75 (0,50-2,50)		
<b>T<sub>1/2</sub></b> € (h)	3,74 (30,82)	3,56 (31,68)		

\* Comprimés Mylan-Acetaminophen 325mg/Tramadol HCL 37,5mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

† Les comprimés <sup>Pr</sup>TRAMACET (chlorhydrate de tramadol et acétaminophène), 37,5 mg /325 mg (Janssen- Ortho Inc., Ontario, Canada,) ont été achetés au Canada.

§ Exprimée uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

€ Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

### **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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 l'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 de l'association acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol (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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 ( $\geq 200$  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 l'association acétaminophène et chlorhydrate de tramadol ont reçu en moyenne 155 mg de tramadol/1 346 mg d'acétaminophène au cours de l'étude.

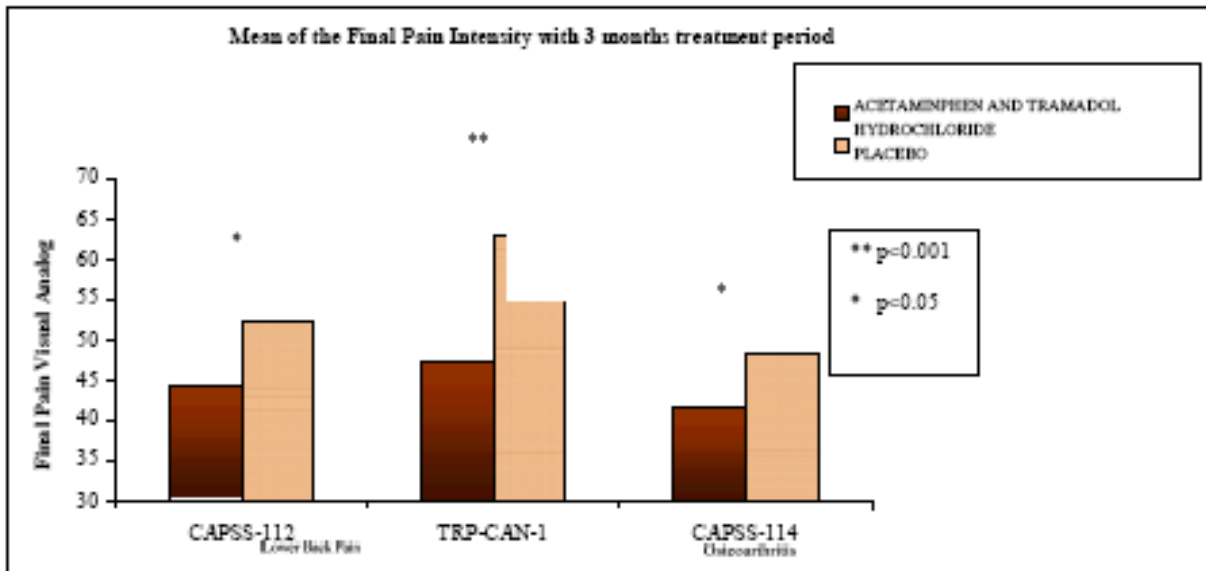
#### CAPSS-112 et TRP-CAN-1

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

N° de l'étude	Âge moyen (fourchette)	Critères d'évaluation primaires	Test	Comparateur
			Acétaminophène et chlorhydrate de tramadol	Placebo
CAPSS-114	49,6 (19-75)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude		
		Départ	69,0±12,52	69,5±13,17
		Fin (EVA 100 mm)	41,5±26,0	48,3±26,63
			Acétaminophène et chlorhydrate de tramadol p/r au 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  $\mu$ -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  $\mu$ -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  $\sim 1 \mu\text{M}$  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  $\alpha_2$ -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 un prétraitement à l'aide de la tranlycypromine, 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 tranlycypromine. 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 <sup>14</sup>C 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 <sup>14</sup>C 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-benzoquinimine, 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 CrI:COBS® (WI) BR 7-8 semaines 161-220 g	5M ou 8M dose unique	p.o. (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 CrI:CD® BR, VAF/Plus® 9 semaines M : 236,0-274,5 g F : 158,5-180,0 g	5 dose unique	p.o. (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)

Espèce Souche Âge Poids	Nombre/sexe/groupe Durée	Voie d'administration	Excipient	Posologie (mg/kg)	Létalité	Résultats
Chien beagle 9-11 mois 8,74-13,14 kg	2 dose unique	p.o. (gavage)	Methocel à 0,5 %	1)Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (2 ml/kg) 2) Tramadol-APAP : 15-130 20-173 40-347 60-520	Pas de mortalité	<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 <u>Excipient témoin</u> : ↑salivation (F) <u>15/130,1</u> : ↑salivation (F) <u>20/173,4</u> : ↑léchage, ↑salivation (M); ↓activité, tremblement fin, ↑vocalisation (F) <u>40/346,8</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 Crl CD® BR, VAF/Plus®	10 3 mois p.o. (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 posologiques); 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 de la diurèse (F) <u>45/390</u> : alopecie, ↑salivation, légère de la diurèse (M, F); légère ↑kaliémie liée au traitement, légère ↑hématies, ↑VGM, CGMH, ↑poids du foie, légère ↓ALAT et ASAT et ↑ALP (F) <u>45</u> : alopecie, ↑salivation (M, F), légère ↓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 liée au traitement, 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.
Chien Beagle	4 3 mois p.o. (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 : 390	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire approximative, ECG, examen ophtalmologique, examen physique, absorption des médicaments, hématologie,	<u>7,5/65</u> : dose sans effet indésirable observable <u>22,5/195</u> : 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,

195

coagulation, biochimie clinique, analyse des urines, pathologie macroscopique, histopathologie, poids des organes

↑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)

---

<sup>a</sup> Suite des résultats d'une étude de 4 semaines chez le chien

ALP = phosphatase alcaline; ALAT = alanine aminotransférase;; APAP = acétaminophène;; ASAT = aspartate aminotransférase; CGMH = concentration globulaire moyenne en hémoglobine; VGM = volume globulaire moyen; mo = mois; p.o. = orale; ↑ = augmentation;; ↓ = diminution; Hb = Hémoglobine;; Hct = Hématocrite; GGT =  $\gamma$ -glutamyl transférase.

## **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  $\geq 20$  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	p.o. (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	10/87 : ↓gain pondéral durant le traitement; ↑gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓consommation alimentaire durant le traitement 25/217 : ↑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 50/434 : ↑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) 50 : ↑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; p.o. = orale; ↑ = 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

Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, MuZoz 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.

Paracetamol (acetaminophen) in: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC WHO. 1990;50:307-332.

Raffa RB, Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. School of Pharmacy, Temple University, Penn, USA and Grünenthal GmbH, Aachen, Germany, 1996; 3:249-271.

Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog*. 2001;48(3):79-81.

Fricke JR Jr, Karim R, Jordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther*. 2002;24(6):953-968.

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.

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.

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.

Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *The American Journal of Surgery*. 2004; 187:521-527.

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.

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.

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.

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.

<sup>Pr</sup>TRAMACET®\*, Janssen Inc., Monographie de produit: Le 06 mai, 2016, N° de contrôle: 190825

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr MYLAN-TRAMADOL/ACET

comprimés d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol  
37,5 mg de chlorhydrate de tramadol/325 mg d'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 de MYLAN-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 MYLAN-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 :

MYLAN-TRAMADOL/ACET est un analgésique, c'est-à-dire un médicament utilisé pour soulager la douleur. Les comprimés MYLAN-TRAMADOL/ACET sont prescrits pour le soulagement de la douleur d'intensité modérée ou moyennement sévère. Votre médecin sait si les comprimés MYLAN-TRAMADOL/ACET sont un bon choix dans votre cas.

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

##### Les effets de ce médicament :

Les comprimés MYLAN-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® [acétaminophène]), 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 :

Ne prenez pas MYLAN-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).
- avez une obstruction intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou de l'intestin ou si on vous a dit que vous étiez à risque de tels troubles;
- avez un problème grave au foie ou aux reins;
- prenez un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline) ou avez pris un inhibiteur de la MAO au cours des 2 dernières semaines;

- souffrez d'asthme grave ou avez des problèmes respiratoires graves;
- avez une respiration lente ou superficielle, un taux élevé de dioxyde de carbone dans le sang ou une affection
- appelée « cœur pulmonaire » dans laquelle une partie du cœur est anormalement dilatée ou ne fonctionne pas correctement en raison d'une tension artérielle élevée dans les poumons;
- souffrez d'alcoolisme, de syndrome de sevrage alcoolique grave ou avez des troubles convulsifs;
- souffrez d'une réduction importante des fonctions contrôlées par le cerveau comme la respiration, le rythme cardiaque et la conscience, ou si vous avez une blessure à la tête ou une pression accrue dans la tête ou la moelle épinière;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir, êtes en train d'accoucher ou allaitez;
- êtes âgés de moins de 18 ans.

##### Les ingrédients médicinaux sont :

Les principes actifs des comprimés MYLAN-TRAMADOL/ACET sont le tramadol et l'acétaminophène, deux analgésiques à action centrale.

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

Les ingrédients non médicinaux pour MYLAN-TRAMADOL/ACET sont : Silice colloïdale anhydre, crospovidone, triacétate de glycérol, l'hypermellose, oxyde de fer jaune, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, povidone, amidon pré-gélatinisé, acide stéarique et dioxyde de titane.

##### La forme posologique est :

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

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en garde et précautions importantes**

###### **Atteinte au foie**

Une atteinte au foie est possible si une dose d'acétaminophène quotidienne supérieure à la dose maximale recommandée est prise. Suivez les instructions de votre médecin pour savoir combien d'acétaminophène vous pouvez prendre par jour. 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 en une journée, lisez les étiquettes de tous les produits pour voir s'ils contiennent de l'acétaminophène. Prenez note de la quantité d'acétaminophène qu'il y a dans chaque dose et de la quantité 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 de symptômes (voir **Surdose**).

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

- vous avez des problèmes de foie ou de reins;

- vous avez de la difficulté à respirer, par exemple vous faites de l'asthme;
- vous êtes atteint de diabète;
- vous avez plus de 65 ans;
- vous avez des problèmes abdominaux;
- vous buvez de l'alcool régulièrement ou avez des antécédents d'alcoolisme;
- vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse;
- vous allaitez;
- vous présentez des risques d'avoir un faible taux de sodium dans le sang;
- 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);
- vous avez eu des convulsions ou votre état de santé est tel que vous présentez un risque plus élevé de convulsions (épilepsie, blessure à la tête, troubles métaboliques, sevrage de l'alcool ou de drogues);
- vous avez eu des problèmes de dépendance, de toxicomanie ou de consommation abusive de drogues;
- on vous a dit que vous métabolisez rapidement le tramadol ou d'autres médicaments contre la douleur.

MYLAN-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. Si vous observez un changement, parlez-en à votre médecin.

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 MYLAN-TRAMADOL/ACET.

**Vous devrez prendre les précautions suivantes pendant votre traitement par les comprimés MYLAN-TRAMADOL/ACET :**

Chez certaines personnes, le tramadol agit plus rapidement que chez d'autres. Cela peut causer une surdose même à la dose recommandée. Obtenez une attention médicale immédiate si votre respiration ralentit ou si vous présentez des symptômes de surdose tels qu'une somnolence extrême, de la confusion ou une respiration superficielle.

Réactions cutanées graves (Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermiquetoxique, 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.

Conduite automobile ou manipulation de machines

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

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Informez votre médecin et pharmacien de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Ne prenez pas MYLAN-TRAMADOL/ACET si vous prenez actuellement (ou avez récemment arrêté de prendre) un inhibiteur de la monoamine oxydase (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégriline).

Ne prenez pas d'autres médicaments qui contiennent de l'acétaminophène (y compris des produits en vente libre contenant de l'acétaminophène) durant votre traitement par MYLAN-TRAMADOL/ACET.

Ne buvez pas d'alcool pendant que vous prenez MYLAN-TRAMADOL/ACET. Des lésions graves au foie et potentiellement mortelles peuvent survenir.

**Les médicaments qui risquent d'interagir avec MYLAN-TRAMADOL/ACET comprennent les suivants :**

Les médicaments qui pourraient accroître le risque de convulsions comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) (p. ex. venlafaxine et duloxétine), les antidépresseurs tricycliques (ATC) (p. ex. imipramine et amitriptyline), d'autres composés tricycliques (p. ex. cyclobenzaprine, prométhazine), les antipsychotiques et autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif.

Les médicaments qui affectent la sérotonine (un produit chimique dans votre organisme), y compris certains antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) (p. ex. venlafaxine et duloxétine), certains antidépresseurs tricycliques (p. ex. imipramine et amitriptyline), les triptans (contre les migraines), ou d'autres médicaments comme le lithium, le millepertuis et les médicaments qui contiennent du tryptophane. Lorsqu'ils sont pris avec MYLAN-TRAMADOL/ACET, ces médicaments peuvent entraîner un taux élevé de sérotonine dans le sang et augmenter le risque de syndrome sérotoninergique.

Les médicaments qui pourraient augmenter le risque d'hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) comme les antidépresseurs, les benzodiazépines et les diurétiques.

Les médicaments qui pourraient réduire l'effet du tramadol, comme la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine, l'amitriptyline et la carbamazépine.

Les autres opioïdes, anesthésiques, sédatifs, hypnotiques, antihistaminiques, médicaments pour dormir, phénothiazines, neuroleptiques, certains médicaments pour le coeur (p. ex.

digoxine, warfarine) qui pourraient intensifier les effets secondaires causés par le tramadol.

Si vous prenez d'autres médicaments, vous devez informer votre médecin et votre pharmacien.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Ne prenez pas d'autres médicaments qui contiennent de l'acétaminophène** (y compris les préparations en vente libre contenant de l'acétaminophène) ou qui contiennent du tramadol pendant que vous prenez les comprimés MYLAN-TRAMADOL/ACET.

Vous pouvez prendre les comprimés MYLAN-TRAMADOL/ACET avec ou sans aliments.

**Dose habituelle pour adultes :**

Prenez les comprimés en suivant les directives de votre médecin. Il est très important de ne pas dépasser le nombre de comprimés prescrit. Le schéma posologique habituel pour le soulagement de la douleur 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.

**Arrêt du traitement :**

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

**Surdose :**

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de MYLAN-TRAMADOL/ACET, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes et symptômes d'atteinte hépatique peuvent apparaître 1 à 2 jours après la prise d'une surdose d'acétaminophène et sont : augmentation de la transpiration, nausées, vomissements, douleurs à l'estomac ou perte d'appétit, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée.

Les autres signes importants de surdose du tramadol sont une diminution de la respiration (respiration anormalement lente ou faible), étourdissements, confusion ou extrême somnolence.

**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.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

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 des comprimés MYLAN-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 de MYLAN-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.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.**

Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très rares	<b>Dépression respiratoire :</b> respiration anormalement lente ou faible		✓



<p><b>Syndrome sérotoninergique :</b> une combinaison de la plupart ou de tous les symptômes suivants : agitation, confusion, délire, battements cardiaques rapides et tension artérielle élevée, raideur, manque de coordination, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration, fièvre, frissons, convulsions et coma</p>			✓
<p><b>Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) :</b> léthargie, confusion, secousses musculaires, convulsions et coma</p>			✓
<p><b>Baisse du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) :</b> étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, sueurs</p>			✓

<p><b>Réactions cutanées graves (Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité) :</b> 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.</p>			✓
<p><b>Réactions allergiques graves : enflure du visage,</b> des yeux, des lèvres ou de la langue, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée</p>			✓
<p><b>Atteinte hépatique :</b> Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée. Douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit.</p>			✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par MYLAN-TRAMADOL/ACET.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

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

Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
www.mylan.ca

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

### Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#)

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

*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 se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation : Le 18 juillet 2016

