

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr Bio-TRAMADOL/ACET

Comprimés d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol, Norme Maison

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

Analgésique à action centrale

Biomed Pharma
1565 boul. Lionel-Boulet
Varenes, Quebec
J3X 1P7

Date de préparation :
7 juin 2018

Numéro de contrôle: 215703

Table des matières

Analgésique à action centrale	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	19
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	27
SURDOSAGE.....	29
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	38
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	38
PART II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	39
ESSAIS CLINIQUES	40
TOXICOLOGIE	49
RÉFÉRENCES	58
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	60

PT Bio-TRAMADOL/ACET

Comprimés d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol, Norme Maison

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

Analgésique à action centrale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :

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

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

Bio-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) :

En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale se situe normalement dans la partie inférieure de l'intervalle posologique, compte tenu de la fréquence accrue d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, de maladies concomitantes ou d'autres pharmacothérapies.

Les sujets âgés de 65 à 75 ans, en bonne santé et ayant reçu du tramadol, présentent des concentrations plasmatiques et des demi-vies d'élimination comparables à celles observées chez les sujets en bonne santé âgés de moins de 65 ans. Bio-TRAMADOL/ACET doit être administré avec une plus grande prudence chez les patients de plus de 75 ans, en raison du risque accru d'effets

indésirables au sein de cette population (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pédiatrie (<18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de BIO-TRAMADOL/ACET n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, BIO-TRAMADOL/ACET n'est pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Bio-TRAMADOL/ACET (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol) est contre-indiqué chez les :

- Patients qui présentent une hypersensibilité aux substances actives, à savoir le tramadol et l'acétaminophène, ou à d'autres analgésiques opioïdes ou à tout ingrédient de la préparation. Pour obtenir la liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- Patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex., occlusion intestinale ou sténose) ou toute maladie ou affection ayant des répercussions sur le transit intestinal (p. ex., iléus de tout type).
- Patients chez qui un abdomen aigu est soupçonné (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguë).
- Les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et/ou Child-Pugh de classe C).
- Patients ayant une douleur légère qui peut être soulagée par d'autres analgésiques.
- Patients atteints d'un asthme bronchique aigu ou grave, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique.
- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, des taux sanguins élevés de dioxyde de carbone ou un cœur pulmonaire.
- Patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs.
- Patients présentant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou un traumatisme crânien.
- Patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 derniers jours).
- Femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ou au cours du travail et de l'accouchement.
- 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. Bio-TRAMADOL/ACET risque d'accentuer la dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire dans de telles circonstances.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Restrictions relatives à l'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, Bio-TRAMADOL/ACET (comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène) ne doit être administré qu'aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou ne conviennent pas pour soulager efficacement la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

Bio-TRAMADOL/ACET pose un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peut entraîner une surdose et la mort. Les risques de chaque patient doivent être évalués avant que Bio-TRAMADOL/ACET soit prescrit, et l'apparition de ces comportements et états doit être surveillée à intervalles réguliers chez tous les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Bio-TRAMADOL/ACET doit être conservé dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

Dépression respiratoire potentiellement mortelle

L'utilisation de Bio-TRAMADOL/ACET peut entraîner une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle. L'apparition d'une dépression respiratoire doit être surveillée chez les patients, en particulier durant l'instauration du traitement par Bio-TRAMADOL/ACET ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés Bio-TRAMADOL/ACET doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre Bio-TRAMADOL/ACET peut entraîner des événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose de Bio-TRAMADOL/ACET, en particulier par les enfants, peut entraîner une surdose fatale de tramadol et d'acétaminophène (voir les instructions concernant l'élimination appropriée dans POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination).

Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né

Une utilisation prolongée de Bio-TRAMADOL/ACET par la mère au cours de la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, une affection qui peut être potentiellement mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

L'ingestion concomitante d'alcool et de Bio-TRAMADOL/ACET doit être évitée, car elle

peut aboutir à des effets additifs dangereux et ainsi causer des lésions graves ou la mort (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Hépatotoxicité

Bio-TRAMADOL/ACET contient de l'acétaminophène. L'acétaminophène a été associé à des cas d'insuffisance hépatique aiguë, entraînant parfois une greffe de 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 impliquent souvent plus d'un produit contenant de l'acétaminophène.

Risques liés à l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut entraîner une profonde sédation, une dépression respiratoire, le coma et la mort (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Effets neurologiques** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

- Réserver la prescription concomitante de Bio-TRAMADOL/ACET et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients chez qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées.
- Limiter les doses et les durées de traitement au minimum nécessaire.
- Suivre les patients afin de déceler l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

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 **Effets neurologiques** 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 (antidépresseurs ISRS 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.); ou
- 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; ou
- 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**, **Traitement**).

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, œdème de Quincke, nécrolyse épidermique toxique 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 BIO-TRAMADOL/ACET (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 Bio-TRAMADOL/ACET et d'obtenir des soins médicaux s'ils manifestent ces symptômes. Ne pas prescrire Bio-TRAMADOL/ACET aux patients qui sont allergiques à l'acétaminophène.

Abus et mauvaise utilisation

Comme tous les opioïdes, Bio-TRAMADOL/ACET est un médicament qui peut faire l'objet d'abus et de mauvaise utilisation susceptibles de provoquer une surdose et la mort. Par conséquent, Bio-TRAMADOL/ACET doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie des patients avant de leur prescrire des opioïdes. Il faut aussi surveiller régulièrement les signes d'abus et de mauvaise utilisation chez tous les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes tels que Bio-TRAMADOL/ACET doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de substances illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations suscitées par le risque d'abus, de toxicomanie ou de détournement ne doivent pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

Bio-TRAMADOL/ACET est destiné à une utilisation par voie orale uniquement. Les comprimés doivent être avalés entiers, et non être mâchés ou écrasés. L'abus de formes posologiques à prendre par voie orale peut entraîner des événements indésirables graves, y compris la mort.

Une stratégie de gestion des risques a été établie afin de soutenir l'utilisation efficace et sans danger 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 des comprimés de BIO-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 BIO-TRAMADOL/ACET.

Dépendance/Tolérance

Comme avec les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent apparaître à la suite d'une administration répétée de Bio-TRAMADOL/ACET et il existe un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat d'une neuroadaptation des récepteurs opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde, et se distinguent de l'abus et de la toxicomanie. La tolérance et la dépendance physique, qui peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée d'opioïdes, ne constituent pas en soi une preuve de toxicomanie ou d'abus.

Les patients recevant un traitement prolongé doivent graduellement arrêter le médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour atténuer la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après une interruption soudaine du traitement ou à la suite de l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Certains des symptômes qui peuvent être associés à un sevrage soudain des analgésiques opioïdes comprennent les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose**).

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 atteignant 30 mg/kg (90 mg/m² ou la moitié de la dose quotidienne maximale de tramadol chez l'être humain [185 mg/m²]) pendant environ deux ans, bien que l'étude n'ait pas évalué la dose maximale tolérée. On ne croit pas que cette observation indique un risque chez l'être humain. Dans une étude sur le potentiel carcinogène chez le rat (doses orales 30 mg/kg [180 mg/m²], correspondant à la dose quotidienne maximale de tramadol chez l'être humain), aucune observation de ce genre n'a été relevée.

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

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

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

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

Effets cardiovasculaires :

L'administration de tramadol et d'acétaminophène peut se solder par une grave hypotension chez les patients qui ont de la difficulté à maintenir une tension artérielle adéquate en raison d'un volume sanguin réduit ou de l'administration concomitante de médicaments tels que des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques généraux. Chez ces patients, on doit surveiller l'apparition de signes d'hypotension à la suite de l'administration de la dose de départ ou de l'ajustement de la dose de Bio-TRAMADOL/ACET.

L'utilisation de Bio-TRAMADOL/ACET chez les patients en état de choc circulatoire doit être évitée, car le médicament peut causer une vasodilatation qui peut réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Allongement de l'intervalle QTc : L'effet du tramadol sur l'intervalle QT/QTc a été évalué chez des sujets en bonne santé (N = 62) dans une étude croisée à 4 permutations, à doses multiples, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et témoin positif, étudiant spécifiquement l'ECG. L'étude consistait en l'administration de tramadol à une dose supra-thérapeutique de 100 mg toutes les 6 heures les jours 1 à 3 (400 mg/jour) ou 150 mg toutes les 6 heures (600 mg/jour) les jours 1 à 3. Dans les deux groupes de traitement, la variation moyenne maximale de l'intervalle QTc relativement à la valeur initiale ajustée par rapport au placebo et survenant au point d'analyse de 8 heures était de 5,5 ms (IC à 90 % : 3,2 à 7,8) dans le groupe de traitement à 400 mg/jour et de 6,5 ms (IC à 90 % : 4,1 à 8,8) dans le groupe de traitement à 600 mg/jour. Dans les deux groupes de traitement, l'allongement de l'intervalle QT ne dépassait pas le seuil des 10 ms (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**). Après la mise sur le marché des produits contenant du tramadol, on a signalé de rares cas d'allongement de l'intervalle QT chez des patients en surdose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Autres événements indésirables cliniquement pertinents rapportés avec le tramadol dans le cadre**

d'essais cliniques ou de la pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui allongent l'intervalle QTc; SURDOSAGE).

De nombreux médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc sont soupçonnés d'augmenter le risque de torsade de pointe. La torsade de pointe est une tachyarythmie ventriculaire polymorphique. Généralement, le risque de torsade de pointe augmente avec l'ampleur de l'allongement QTc produit par le médicament. La torsade de pointe peut être asymptomatique ou survenir sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de manifestations épileptiques. Si elle persiste, la torsade de pointe peut progresser jusqu'à la fibrillation ventriculaire et la mort cardiaque subite.

On doit exercer une attention particulière lors de l'administration de Bio-TRAMADOL/ACET aux patients soupçonnés de présenter un risque accru de torsade de pointe au cours d'un traitement par un médicament allongeant l'intervalle QTc.

Les facteurs de risque de torsade de pointe dans la population générale comprennent, mais sans s'y limiter, les suivants :

- sexe féminin;
- âge de 65 ans ou plus;
- allongement de l'intervalle QT/QTc au départ;
- présence de variants génétiques pathologiques touchant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, particulièrement les syndromes du QT long congénitaux;
- antécédents familiaux de mort cardiaque subite à un âge de moins de 50 ans;
- maladie cardiaque (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie, maladie du système de conduction);
- antécédents d'arythmie (en particulier arythmie ventriculaire, fibrillation auriculaire ou conversion récente d'une fibrillation auriculaire);
- déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie);
- bradycardie (< 50 battements par minute);
- événements neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- carences nutritionnelles (p. ex. troubles de l'alimentation, régimes extrêmes);
- diabète sucré;
- neuropathie autonome.

Lorsque des médicaments qui allongent l'intervalle QTc sont prescrits, les professionnels de la santé doivent informer leurs patients de la nature et des implications des variations de l'ECG, des maladies et troubles sous-jacents qui peuvent être considérés comme des facteurs de risque, des interactions médicamenteuses démontrées ou présumées, des symptômes évoquant une arythmie, des stratégies de prise en charge du risque et d'autres informations pertinentes quant à l'utilisation de ces médicaments.

Utilisation dans le cadre d'une toxicomanie attribuable à une drogue ou à l'alcool

Bio-TRAMADOL/ACET est un opioïde dont l'utilisation dans le traitement des toxicomanies n'est pas autorisée. Chez les personnes ayant une dépendance à une drogue ou à l'alcool, active ou en rémission, son administration est appropriée dans la prise en charge de la douleur nécessitant un analgésique opioïde.

Effets endocriniens et métabolisme

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, plus fréquemment après une utilisation de plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut comprendre des signes et symptômes non spécifiques, y compris nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et faible tension artérielle. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, confirmer le diagnostic avec des tests diagnostiques aussitôt que possible. Si une insuffisance surrénalienne est diagnostiquée, traiter avec des doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Sevrer le patient des opioïdes pour permettre à la fonction surrénalienne de se restaurer et continuer le traitement corticostéroïde jusqu'à ce que la fonction surrénalienne se rétablisse. D'autres opioïdes peuvent être essayés car on a signalé dans certains cas que l'utilisation d'un opioïde différent n'entraînait pas la récurrence de l'insuffisance surrénalienne. Les renseignements disponibles ne permettent pas d'identifier un opioïde en particulier qui serait plus susceptible d'être associé à l'insuffisance surrénalienne.

Hyponatrémie

L'hyponatrémie a très rarement été signalée lors de l'utilisation du tramadol. Elle se produit habituellement chez les patients ayant des facteurs de risques prédisposants, comme les patients âgés ou les patients qui prennent des médicaments concomitants qui peuvent causer l'hyponatrémie (p. ex. des antidépresseurs, des benzodiazépines ou des diurétiques). Dans certains rapports, l'hyponatrémie semble avoir été le résultat d'un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). La situation a été rétablie grâce à l'interruption de Bio-TRAMADOL/ACET et à un traitement approprié (p. ex. une restriction liquidienne). Durant le traitement par Bio-TRAMADOL/ACET, il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'hyponatrémie chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants.

Effets gastro-intestinaux

Il a été établi que le tramadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent le transit intestinal. L'association de tramadol et d'acétaminophène peut compromettre le diagnostic ou masquer l'évolution clinique des patients présentant des problèmes abdominaux aigus (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital.

Chez le nouveau-né, le syndrome de sevrage aux opioïdes se manifeste par les signes suivants : irritabilité, hyperactivité et sommeil anormal, pleurs aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. Chez le nouveau-né, l'apparition, la durée et la gravité du syndrome

de sevrage aux opioïdes varient selon l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, le moment de la dernière utilisation par la mère et la dernière quantité utilisée, et la vitesse d'élimination de l'opioïde par le nouveau-né.

L'utilisation de Bio-TRAMADOL/ACET est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Effets neurologiques

Syndrome sérotoninergique : Bio-TRAMADOL/ACET pourrait entraîner une affection rare mais pouvant menacer le pronostic vital résultant de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (p. ex. antidépresseurs, antimigraineux). Le traitement par des médicaments sérotoninergiques doit être arrêté si de tels événements (caractérisés par un ensemble de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec possibles fluctuations rapides des signes vitaux, altération de l'état mental, y compris confusion, irritabilité, agitation extrême progressant jusqu'au délire et au coma) se produisent et un traitement symptomatique de soutien doit être débuté. Bio-TRAMADOL/ACET ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de la sérotonine (tels que le L-tryptophane, l'oxitriptan) et doit être utilisé avec précaution lors de l'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis commun) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui augmentent le risque de syndrome sérotoninergique**).

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : Le tramadol doit être utilisé avec prudence et à une dose réduite lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une profonde sédation, le coma ou la mort pourraient en résulter.

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité lié au médicament en comparaison à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seulement. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque similaire lors de l'utilisation concomitante d'autres médicaments dépresseurs du SNC avec les analgésiques opioïdes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou d'autres dépresseurs du SNC avec un analgésique opioïde, prescrire les doses efficaces les plus faibles possibles et les durées d'utilisation concomitante minimales. Chez les patients recevant déjà un analgésique opioïde, prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde et ajuster en fonction de la réponse clinique. Si on débute un traitement par un analgésique opioïde chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et ajuster en fonction de la réponse clinique. Suivre étroitement les patients pour déceler l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Informez à la fois les patients et les aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque Bio-TRAMADOL/ACET est utilisé avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Conseillez aux patients de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante des benzodiazépines ou des autres déprimeurs du SNC aient été déterminés. Dépistez les patients à risque de troubles liés à l'utilisation de substances, y compris l'abus et la mauvaise utilisation d'opioïdes, et les avertissez du risque de surdosage et de décès associé à l'utilisation additionnelle de déprimeurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Bio-TRAMADOL/ACET ne doit pas être pris avec de l'alcool, car il peut accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Sédation** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense inhibe la dépression respiratoire et les effets subjectifs induits par les analgésiques opioïdes. Lorsque la douleur s'atténue soudainement, ces effets peuvent rapidement se manifester.

Traumatisme crânien : Les effets déprimeurs sur la fonction respiratoire du tramadol, et la capacité d'augmenter la pression exercée par le liquide céphalorachidien peuvent être considérablement augmentés en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée en raison d'un traumatisme. Par ailleurs, le tramadol peut induire une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien. Chez ces patients, le tramadol doit être utilisé avec la plus grande précaution et uniquement s'il est jugé essentiel (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Considérations périopératoires

Bio-TRAMADOL/ACET n'est pas indiqué pour obtenir une analgésie préventive (administration avant l'opération dans le but d'atténuer la douleur postopératoire). Bio-TRAMADOL/ACET doit être uniquement utilisé pendant la période postopératoire chez les patients qui peuvent prendre des médicaments par voie orale.

L'administration d'analgésiques en période périopératoire doit être prise en charge par un professionnel de la santé ayant reçu une formation adéquate et ayant l'expérience nécessaire (p. ex., un anesthésiste).

Il a été établi que le tramadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques ralentissent le transit intestinal. L'iléus est une complication postopératoire fréquente, surtout après une chirurgie intra-abdominale pour laquelle on a administré des analgésiques opioïdes. Il faut surveiller étroitement le ralentissement du transit intestinal chez les patients recevant des opioïdes en période postopératoire. Un traitement de soutien standard doit être mis en place.

Déficit psychomoteur

Bio-TRAMADOL/ACET peut altérer les aptitudes mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de certaines activités potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'utilisation de machinerie. Les patients doivent en être avisés. Ils doivent aussi être

mis au courant des effets combinés de l'administration du tramadol avec d'autres déprimeurs du SNC, notamment d'autres opioïdes, la phénothiazine, un sédatif hypnotique, et l'alcool.

Effets respiratoires

Dépression respiratoire : Bio-TRAMADOL/ACET doit être administré avec prudence chez les patients qui courent un risque de dépression respiratoire, y compris les patients présentant une réserve respiratoire considérablement réduite, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques de Bio-TRAMADOL/ACET peuvent réduire la pulsion respiratoire jusqu'à l'apnée. Dans de tels cas, on envisagera l'emploi d'analgésiques non opioïdes. 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**).

Des cas de dépression respiratoire graves, potentiellement mortels et mortels ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, même lorsque pris conformément aux recommandations. La dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes, lorsqu'elle n'est pas immédiatement décelée et prise en charge, peut se solder par un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge de la dépression respiratoire peut inclure les éléments suivants : surveillance étroite, mesures de soutien et recours à des antagonistes des opioïdes, selon l'état clinique du patient. Le tramadol doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients dont la réserve respiratoire est considérablement réduite, ayant une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir à n'importe quel moment au cours de l'utilisation mais le risque est le plus élevé au moment de l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Il faut donc surveiller étroitement tout signe de dépression respiratoire chez les patients lorsqu'on démarre le traitement par Bio-TRAMADOL/ACET et à la suite d'une augmentation de la dose. Durant le traitement par Bio-TRAMADOL/ACET, des cas de dépression respiratoire graves ont été signalés chez des patients ayant des facteurs de risque de dépression respiratoire ou dans des contextes de surdose.

Une dépression respiratoire potentiellement mortelle est plus susceptible de se produire chez les personnes âgées, les patients cachectiques ou affaiblis, en raison des changements possibles des paramètres pharmacocinétiques ou de la clairance par rapport aux patients plus jeunes et en meilleure santé.

Une posologie et un ajustement posologique appropriés de Bio-TRAMADOL/ACET sont nécessaires afin de réduire le risque de dépression respiratoire. Dans le cas du passage d'un autre opioïde à Bio-TRAMADOL/ACET, la surestimation de la dose de Bio-TRAMADOL/ACET lors de l'administration de la première dose peut induire une surdose fatale. Chez ces patients, le recours à un analgésique non opioïde doit donc être envisagé, dans la mesure du possible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes à risques particuliers** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Utilisation avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) :

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

La coadministration de tramadol et d'inhibiteurs de la MAO a entraîné une surmortalité au cours des études chez l'animal. La coadministration de tramadol et d'inhibiteurs de la MAO accroît le risque d'effets indésirables, y compris de crises convulsives (voir **Risque de crises convulsives** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) et de syndrome sérotoninergique (voir **Syndrome sérotoninergique**).

Métabolisme ultrarapide par le cytochrome P450 (CYP) 2D6 : Certaines personnes sont des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides. Ces personnes convertissent plus rapidement que d'autres le tramadol en son métabolite opioïde plus puissant, l'O-déméthyl-tramadol (M1). Cette conversion rapide peut entraîner des effets secondaires de type opioïde, plus intenses que ceux escomptés, y compris la dépression respiratoire menaçant le pronostic vital (voir **Populations particulières, Femmes qui allaitent; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**). La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 varie considérablement au sein de la population (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Race**).

Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique : Il faut surveiller tout signe de dépression respiratoire chez les patients atteints d'un cœur pulmonaire ou de maladie pulmonaire obstructive chronique d'importance et chez les patients présentant une réserve respiratoire considérablement réduite, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, surtout au moment de l'instauration du traitement et lors de l'ajustement de la dose de Bio-TRAMADOL/ACET. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de Bio-TRAMADOL/ACET peuvent réduire la pulsion respiratoire jusqu'à l'apnée. Chez ces patients, le recours à un autre analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible. L'utilisation de Bio-TRAMADOL/ACET est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une obstruction chronique des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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 avec d'autres produits contenant de l'acétaminophène

Étant donné le potentiel hépatotoxique de l'acétaminophène à des doses supérieures à la dose recommandée, Bio-TRAMADOL/ACET ne doit pas être utilisé en concomitance 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 surdosage

Les conséquences potentielles graves d'un surdosage par Bio-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 **Effets respiratoires**). 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 immédiatement et un 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**).

Ne pas prescrire Bio-TRAMADOL/ACET aux patients ayant des tendances suicidaires ou toxicomanes.

Bio-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, on doit envisager l'utilisation d'analgésiques non narcotiques.

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 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.

Fonction sexuelle/Reproduction

L'utilisation à long terme d'opioïdes pourrait être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes tels que baisse de la libido, dysfonction érectile ou infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Déficit androgénique**).

Populations particulières

Groupes à risques particuliers : Le tramadol doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de drogues et à une dose réduite aux patients affaiblis et aux patients ayant une atteinte grave de la fonction pulmonaire, la maladie d'Addison, une hypothyroïdie, un myxœdème, une psychose toxique, une hypertrophie de la prostate ou un rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes : Les études sur la reproduction animale n'ont révélé aucun signe d'effet nuisible pour le fœtus attribuable au tramadol et à l'acétaminophène (voir **TOXICOLOGIE, Tératogénicité**). Toutefois, comme aucune étude n'a été menée chez l'humain, et comme le tramadol et l'acétaminophène traversent la barrière placentaire, Bio-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, EFFETS INDÉSIRABLES**).

Allaitement : Bio-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 métabolisent le tramadol de façon ultra-rapide via le CYP2D6, ce qui peut entraîner des taux sériques dangereusement plus élevés que prévu de M1 pouvant être transmis au nouveau-né allaité. Par conséquent, l'utilisation du tramadol par la mère peut occasionner des effets indésirables sévères, y compris la mort du nourrisson allaité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets respiratoires**).

Travail et accouchement : Comme les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire, Bio-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les femmes en travail. Le nourrisson pourrait présenter une dépression respiratoire si des opioïdes sont administrés au cours du travail.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de Bio-TRAMADOL/ACET n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. Par conséquent, l'emploi de Bio-TRAMADOL/ACET n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) :

En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale doit normalement se situer dans la partie inférieure de l'intervalle posologique puis être augmentée graduellement, compte tenu de la fréquence accrue d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Bio-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**). 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.

Bio-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.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Bio-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 m²). L'acétaminophène aurait causé une toxicité dans cette population.

Bio-TRAMADOL/ACET 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 particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables des comprimés Bio-TRAMADOL/ACET (chlorhydrate de tramadol et acétaminophène) sont semblables à ceux des autres analgésiques opioïdes, et sont le prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux dangers liés aux opioïdes comprennent : dépression respiratoire et dépression du système nerveux central et à un degré moindre, dépression circulatoire, arrêt respiratoire, état de choc et arrêt cardiaque.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés de Bio-TRAMADOL/ACET sont les céphalées, les étourdissements, les nausées, la constipation et la somnolence comme le montre le tableau 1.1.

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.

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

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

Système	Comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol (N=481) %	Placebo (N= 479) %
Événement indésirable		
Organisme entier		
Fatigue	7	2
Bouffées de chaleur	2	0
Symptômes pseudo-grippaux	3	2
Affections cardiovasculaires		
Hypertension	3	1
Affections des systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalées	15	10
Étourdissements	11	4
Hypoesthésie	2	0
Affections gastro-intestinales		
Nausées	18	5

Système	Comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol (N=481) %	Placebo (N= 479) %
Événement indésirable		
Constipation	16	5
Bouche sèche	8	1
Vomissements	5	1
Douleur abdominale	5	4
Diarrhée	5	3
Affections psychiatriques		
Somnolence	14	2
Insomnie	5	1
Anorexie	4	1
Nervosité	2	0
Affections de la peau et des annexes cutanées		
Prurit	6	1
Transpiration accrue	4	0
Éruption cutanée	3	1

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

Incidence 1 % – Lien causal possible ou certain

Voici la liste des effets indésirables survenus en cours de traitement à une incidence d'au moins 1 % dans le cadre des 18 essais cliniques combinés sur la douleur aiguë et chronique réunissant 2 836 sujets exposés à l'association tramadol/acétaminophène.

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

Les événements indésirables survenus le plus fréquemment en cours de traitement (incidence ≥ 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.

Sédation : La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes n'ayant jamais reçu d'opioïdes. La sédation pourrait notamment s'expliquer par le fait que les patients ont souvent besoin de récupérer d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation est légère, ils ne nécessiteront pas de traitement, mais plutôt d'un réconfort. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïdes doit être réduite et d'autres causes doivent être examinées. Certaines des causes

possibles sont les suivantes : médicament ayant un effet dépresseur sur le SNC administré en concomitance, dysfonctionnement hépatique ou rénal, métastases au cerveau, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, celle-ci pourra de nouveau être augmentée, avec précaution, après trois ou quatre jours, s'il est manifeste que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être attribuables à une hypotension orthostatique, surtout chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, et peuvent s'atténuer lorsque le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : La nausée est un effet indésirable courant en début de traitement par des analgésiques opioïdes, et on croit qu'elle est induite par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, par la stimulation de l'appareil vestibulaire et par une vidange gastrique plus lente. La prévalence des nausées diminue lors d'un traitement continu par les analgésiques opioïdes. Lorsqu'on entame un traitement par un opioïde dans le but de soulager la douleur chronique, on doit envisager systématiquement de prescrire un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, on doit rechercher d'autres causes possibles de la nausée, y compris la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments émétisants. Les nausées qui persistent malgré une réduction de la dose peuvent être attribuables à une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes comme l'anorexie, une satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement à long terme par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Pratiquement tous les patients sont constipés lors de la prise d'opioïdes en continu. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou les personnes alitées, un fécalome peut apparaître. Il est crucial d'en aviser les patients et de mettre en place une prise en charge adéquate de la fonction intestinale au début d'un traitement au long cours par des opioïdes. Il convient d'utiliser des laxatifs stimulants, des laxatifs émoullissants et d'autres mesures appropriées, le cas échéant. Puisque le fécalome peut se manifester comme une fausse diarrhée, la présence de constipation doit être écartée chez les patients prenant des opioïdes, avant d'initier un traitement contre la diarrhée.

Les effets indésirables ci-dessous se produisent moins fréquemment avec les analgésiques opioïdes et comprennent ceux qui ont été signalés dans les essais cliniques portant sur les comprimés d'acétaminophène et de tramadol, qu'ils soient liés ou non à au tramadol et à l'acétaminophène.

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 :	granulocytopenie et leucocytose

Autres événements indésirables cliniquement pertinents rapportés avec le 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 (y compris anaphylaxie, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell), dysfonction cognitive, difficulté à se concentrer, dépression, tendances suicidaires, hépatite, insuffisance hépatique, aggravation 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 (dont les symptômes incluent : 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 délire, 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. Depuis la commercialisation de ces produits, on a signalé des cas

d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, de fibrillation ventriculaire et de tachycardie ventriculaire.

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.

Déficit androgénique : L'utilisation chronique d'opioïdes pourrait exercer une influence sur l'axe gonadotrope, menant à un déficit androgénique qui peut se manifester par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle de causalité des opioïdes dans le syndrome clinique d'hypogonadisme est inconnu car les facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et liés au style de vie qui peuvent avoir un impact sur les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été contrôlés de façon appropriée dans les études menées jusqu'à présent. Les patients ayant des symptômes de déficit androgénique doivent être évalués par des épreuves de laboratoire.

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.

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

Interaction avec les benzodiazépines et autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) : En raison d'effets pharmacologiques additifs, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) ou de bêtabloquants, augmente le risque de dépression respiratoire, de profonde sédation, de coma et de décès. Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées. Limiter les doses et les durées de traitement au minimum nécessaire. Suivre étroitement les patients pour déceler l'apparition de signes de dépression respiratoire et de sédation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) et Déficit psychomoteur**). Bio-TRAMADOL/ACET ne doit pas être consommé avec de l'alcool car cette association peut augmenter le risque d'effets secondaires dangereux.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)

Bio-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 comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol 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, Risque de 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 Bio-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), de médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine ou de médicaments qui altèrent le métabolisme du tramadol (inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4). S'il est cliniquement justifié d'administrer en concomitance Bio-TRAMADOL/ACET 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 crises convulsives**).

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 Bio-TRAMADOL/ACET et de carbamazépine est à éviter.

Quinidine

Le tramadol est métabolisé en M1 par l'isoenzyme CYP2D6 du système P450. 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 et du CYP3A4

La coadministration d'inhibiteurs du CYP2D6 et/ou du CYP3A4 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**), comme la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine, l'amitriptyline (inhibiteurs du CYP2D6), le kétoconazole et l'érythromycine (inhibiteurs du CYP3A4) pourrait réduire la clairance métabolique du tramadol, augmentant le risque d'événements indésirables sérieux, y compris crises convulsives, syndrome sérotoninergique et allongement de l'intervalle QTc, entraînant potentiellement des arythmies cardiaques.

Médicaments qui allongent l'intervalle

On doit éviter l'emploi concomitant de Bio-TRAMADOL/ACET et de médicaments qui allongent l'intervalle QTc. Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes comprennent, mais sans s'y limiter, les exemples de la liste ci-dessous. Les classes chimiques/pharmacologiques sont énumérées lorsque certains membres de la classe, bien que pas nécessairement tous, sont impliqués dans l'allongement de l'intervalle QTc et/ou les torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide)
- antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone)
- antiarythmiques de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone)
- antipsychotiques (p.ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone)
- antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [p. ex. amitriptyline, imipramine, maprotiline])
- opioïdes (p. ex. méthadone)
- antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus)
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine)
- pentamidine
- antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine)
- antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole)
- dompéridone

- antagonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex. ondansétron)
- inhibiteurs de tyrosine kinase (p. ex. sunitinib, nilotinib, cécitinib, vandétanib)
- trioxyde d'arsenic
- inhibiteur des histones désacétylases (p. ex. vorinostat)
- agonistes des récepteurs β 2-adrénrgiques (p. ex. salmétérol, formotérol)

Médicaments qui affectent les électrolytes

L'utilisation de Bio-TRAMADOL/ACET avec des médicaments qui peuvent réduire les taux d'électrolytes doit être évitée dans la mesure du possible. Les médicaments qui peuvent réduire les taux d'électrolytes comprennent, mais sans s'y limiter, les suivants :

- diurétiques de l'anse, thiazidiques et associés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose;
- inhibiteurs de la pompe à proton

La précédente liste de médicaments pouvant potentiellement exercer une interaction n'est pas exhaustive. Il faut consulter les sources d'information récentes pour connaître les nouveaux médicaments approuvés qui allongent l'intervalle QTc ou diminuent les taux d'électrolytes, ainsi que les médicaments plus anciens dont ces effets ont été récemment établis (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires; EFFETS INDÉSIRABLES, Autres événements indésirables cliniquement pertinents rapportés avec le tramadol dans le cadre d'essais cliniques ou de la pharmacovigilance; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**).

Cimétidine

La coadministration de Bio-TRAMADOL/ACET et de cimétidine n'a pas été étudiée. L'emploi concomitant de tramadol et de 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 Bio-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 individuelles, mais on recommande l'évaluation périodique du temps de Quick lors de la prise concomitante de Bio-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 Bio-TRAMADOL/ACET 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.

Interactions du médicament sur le mode de vie

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, encadré Mises en garde et précautions importantes).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Bio-TRAMADOL/ACET (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol) ne doit être utilisé que chez les patients pour lesquels les autres options thérapeutiques sont inefficaces ou non tolérées (p. ex., analgésiques non opioïdes).

Bio-TRAMADOL/ACET doit être avalé entier. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre Bio-TRAMADOL/ACET peut entraîner l'apparition d'événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Considérations posologiques

Bio-TRAMADOL/ACET ne doivent être utilisés pendant la période postopératoire que chez les patients qui peuvent prendre des médicaments par voie orale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Considérations périopératoires**).

L'administration par voie rectale de Bio-TRAMADOL/ACET n'est pas indiquée.

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

Bio-TRAMADOL/ACET peut être pris avec ou sans aliments.

Ne pas dépasser la dose maximale recommandée de Bio-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**, **Effets respiratoires** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Aperçu**).

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Bio-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Patients atteints d'insuffisance rénale : Bio-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Ajustement posologique :

L'ajustement posologique est la clé de la réussite d'un traitement par des analgésiques opioïdes.

Pour optimiser adéquatement la dose aboutissant à l'atténuation de la douleur du patient, on doit viser l'administration de la dose la plus faible qui permettra d'atteindre l'objectif global du traitement, soit un soulagement de la douleur satisfaisant accompagné d'effets secondaires acceptables.

L'ajustement de la dose doit être fonction de la réponse clinique du patient.

Gériatrie :

Des cas de dépression respiratoire sont survenus chez des personnes âgées, après l'administration de fortes doses initiales d'opioïdes, alors qu'elles ne toléraient pas les opioïdes ou lorsque les opioïdes étaient coadministrés avec d'autres agents pouvant causer une dépression respiratoire. Le traitement par Bio-TRAMADOL/ACET doit être instauré à une dose faible, laquelle peut être augmentée progressivement jusqu'à obtention de l'effet souhaité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Patients pédiatriques :

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

Administration concomitante de médicaments non opioïdes :

Si un analgésique non opioïde est administré, le traitement peut se poursuivre. Si on arrête l'administration du médicament non opioïde, il faut envisager d'augmenter la dose d'opioïdes pour compenser les effets de l'analgésique non opioïde. Bio-TRAMADOL/ACET peut être utilisé en toute sécurité en même temps que les doses habituelles d'autres analgésiques non opioïdes.

Prise en charge de patients ayant besoin de médicament de secours

Si Bio-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 Bio-TRAMADOL/ACET.

Ajustement ou réduction de la dose :

La dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique se manifeste généralement avec une administration chronique d'opioïdes, dont Bio-TRAMADOL/ACET. Des symptômes de

sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite de l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes abdominales, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements.

Chez les patients qui suivent un traitement prolongé, on doit réduire progressivement la prise du médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour contrôler la douleur. Chez les patients qui suivent un traitement approprié avec des analgésiques opioïdes et chez qui on réduit progressivement la dose, ces symptômes sont habituellement légers (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Élimination

Bio-TRAMADOL/ACET doit être conservé en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. Bio-TRAMADOL/ACET ne doit pas être pris devant des enfants, car ils pourraient tenter de faire la même chose.

Bio-TRAMADOL/ACET ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. Il est recommandé de se débarrasser du médicament par l'entremise des programmes de récupération offerts dans les pharmacies. Les comprimés Bio-TRAMADOL/ACET inutilisés ou périmés doivent être éliminés de façon appropriée dès qu'ils ne servent plus afin de prévenir les expositions accidentelles au produit (notamment chez les enfants et les animaux de compagnie). Si on doit temporairement conserver le médicament avant de l'éliminer, on peut s'adresser à la pharmacie pour obtenir un contenant scellé à l'épreuve des enfants, par exemple un contenant à déchets biologiques ou une boîte à médicaments que l'on peut verrouiller.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante au moment prévu, sans en modifier la quantité.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Bio-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.

Symptômes :

Tramadol

Les conséquences graves possibles du surdosage par le tramadol sont : dépression respiratoire, syndrome sérotoninergique, hyponatrémie, léthargie, coma, crises convulsives, arrêt cardiaque et mort. De plus, on a signalé des cas d'allongement de l'intervalle QT chez des patients en surdose.

Des décès ont été enregistrés après la commercialisation en rapport avec un surdosage intentionnel ou accidentel de tramadol. 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 :

L'ingestion d'une surdose unique ou répétée de Bio-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 de Bio-TRAMADOL/ACET, il faut, avant tout, maintenir une ventilation adéquate tout en appliquant un traitement de soutien général. Une hypotension est généralement d'origine hypovolémique et devrait répondre à l'administration de liquides. 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. Une intubation doit être envisagée avant d'effectuer le lavage gastrique d'un patient inconscient et, si nécessaire, pour fournir une respiration assistée.

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

Lors du traitement d'un surdosage par l'acétaminophène, il faut décontaminer l'estomac 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 μ et une faible inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine.

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

Pharmacodynamie

Système nerveux central :

Le tramadol produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable tant à une baisse de la réponse des centres du tronc cérébral à une augmentation de la pression partielle en CO₂ qu'à une baisse de la réponse à la stimulation électrique.

Le tramadol réduit le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux situé dans la médulla. Des effets antitussifs peuvent survenir à des doses inférieures à celles généralement nécessaires pour obtenir une analgésie.

Le tramadol cause un myosis, même dans la noirceur la plus complète. Les micropupilles sont un signe de surdose aux opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex., des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire une manifestation similaire). On peut observer une mydriase marquée plutôt qu'un myosis en présence d'une hypoxie liée à une surdose à l'oxycodone.

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses :

Le tramadol cause une réduction du transit intestinal associé à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antrum de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et le péristaltisme est réduit. Les ondes péristaltiques du côlon sont moins nombreuses, mais le tonus peut augmenter jusqu'à se transformer en spasmes, ce qui entraîne la constipation. Parmi les autres effets induits par les opioïdes, citons la diminution des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, le spasme du sphincter d'Oddi et une hausse transitoire de l'amylase sérique.

Système endocrinien :

Les opioïdes peuvent influencer sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien ou l'axe gonadotrope. On peut observer certains changements, comme une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du cortisol et de la testostérone plasmatiques. Des signes et des symptômes cliniques pourraient se manifester en raison de ces changements hormonaux.

Immune System:

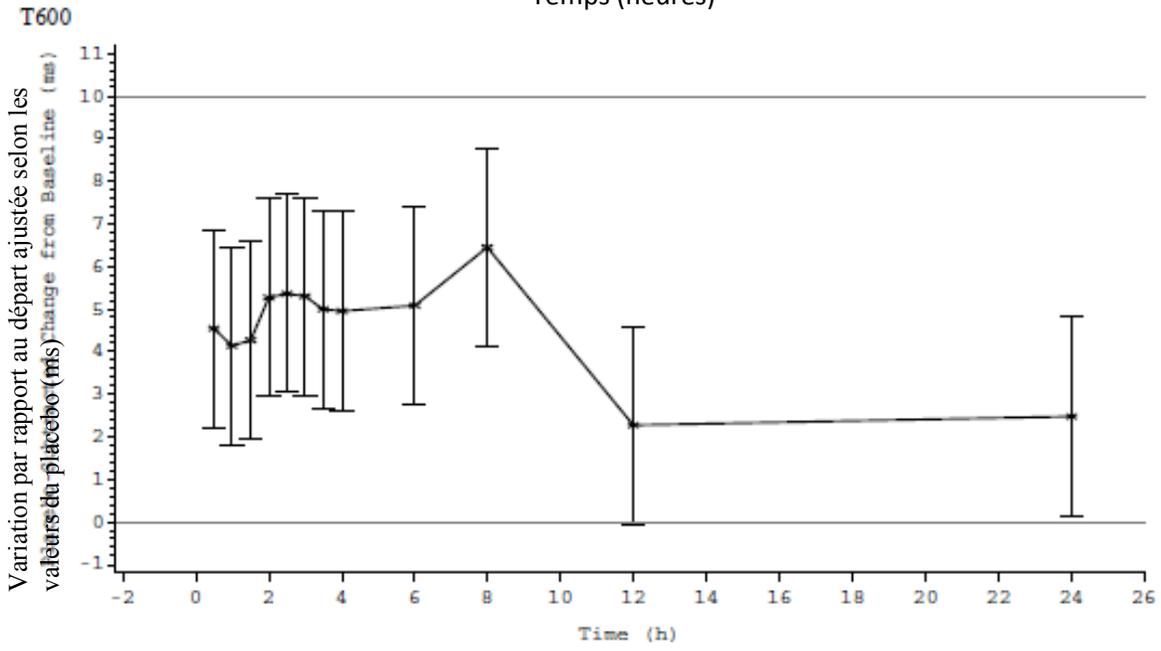
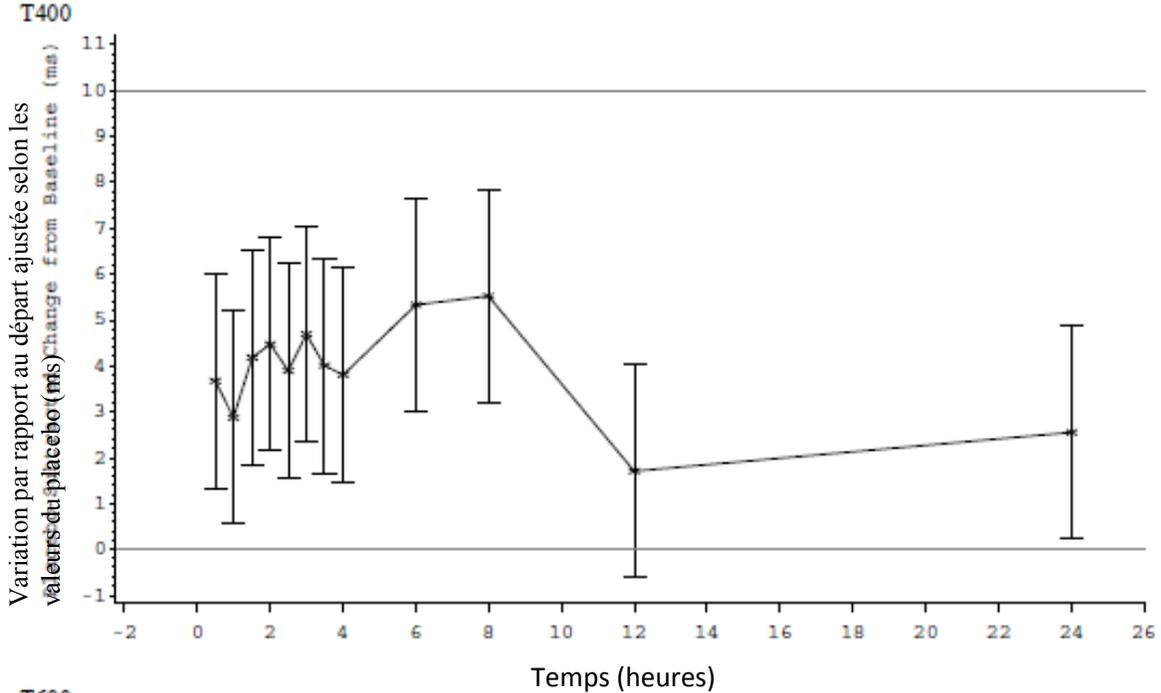
Les études animales et *in vitro* indiquent que les opioïdes exercent divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte d'utilisation. Toutefois, on ignore la portée clinique de ces observations.

Électrophysiologie cardiaque : Au cours d'une étude croisée à 4 permutations, à doses multiples, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et témoin positif, évaluant l'ECG chez des sujets en bonne santé (N = 62), les traitements suivants par le tramadol ont été testés : A) 100 mg toutes les 6 heures les jours 1 à 3 (400 mg/jour), avec une dose unique de 100 mg le jour 4 et B) 150 mg toutes les 6 heures (600 mg/jour) les jours 1 à 3, avec une dose unique de 150 mg le jour 4. La dose maximale de Bio-TRAMADOL/ACET est de 8 comprimés par jour ou 300 mg de tramadol/jour. Dans les deux groupes de traitement, la différence maximale par rapport au placebo concernant la variation moyenne de l'intervalle QTc relativement à la valeur initiale est survenue au point d'analyse de 8 heures : 5,5 ms (IC à 90 % : 3,2 à 7,8) dans le groupe de traitement à 400 mg/jour et 6,5 ms (IC à 90 % : 4,1 à 8,8) dans le groupe de traitement à 600 mg/jour. Dans les deux groupes de traitement, l'allongement de l'intervalle QT ne dépassait pas le seuil des 10 ms (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires; EFFETS INDÉSIRABLES, Autres événements indésirables cliniquement pertinents rapportés avec le tramadol dans le cadre d'essais cliniques ou de la pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments allongeant l'intervalle QTc; POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique; SURDOSAGE**).

Différences de la moyenne des moindres carrés de l'intervalle QTcF ($\Delta\Delta$ QTcF) (Intervalle de confiance à 90 %) entre les traitements par le chlorhydrate de tramadol et le placebo
 (étude TRAMPAl1003 : analyse pharmacodynamique)

Least-squares Mean Differences in QTcF ($\Delta\Delta$ QTcF) (90% Confidence Intervals) Between Tramadol HCl Treatments and Placebo

(Study TRAMPAl1003: Pharmacodynamic Analysis Set)



HCl = hydrochloride.

Temps (heures)

T400 (Traitement A) : 100 mg tramadol HCl every 6 hours (400 mg/day) on Days 1 to 3, and a single 100 mg dose on Day 4.

T600 (Traitement B) : 150 mg tramadol HCl every 6 hours (600 mg/day) on Days 1 to 3, and a single 150 mg dose on Day 4.

See also Figure 14.3.3.1.1 and Figure 14.3.3.1.2.

Référence croisée : Figure 14.3.3.1.1 et Figure 14.3.3.1.2

Liens concentration-efficacité

La concentration analgésique minimale efficace varie grandement selon les patients, notamment parmi les patients ayant déjà été traités par des agonistes puissants des opioïdes. La concentration analgésique minimale efficace du tramadol pour chaque patient peut augmenter au cours du temps en raison d'une augmentation de la douleur, du développement d'un nouveau syndrome de douleur et/ou du développement d'une tolérance analgésique.

Liens concentration-effets indésirables

Il existe une relation entre l'augmentation des concentrations plasmatiques de tramadol et l'augmentation de la fréquence des effets indésirables des opioïdes liés à la dose tels que la nausée, les vomissements, les effets sur le SNC et la dépression respiratoire. Chez les patients tolérants aux opioïdes, la situation peut être modifiée par le développement d'une tolérance aux effets indésirables liés aux opioïdes (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

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 sont présentés au tableau 1.2. Le tramadol est absorbé plus lentement et a une demi-vie plus longue que l'acétaminophène.

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

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

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

Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de comprimés d'acétaminophène et de 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 de comprimés d'acétaminophène et de 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 de 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 de chlorhydrate de tramadol. Le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale moyenne après la prise de deux comprimés d'acétaminophène et de 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 de comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol a lieu principalement dans l'intestin grêle.

Effets des aliments

La prise de comprimés d'acétaminophène et de 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 mcg/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 des crises convulsives et de 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; et
- 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.

Excrétion

Le tramadol est éliminé principalement par métabolisme hépatique et les métabolites sont éliminés essentiellement par les reins. Après administration de comprimés d'acétaminophène et de 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 de comprimés d'acétaminophène et de 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

Pédiatrie :

Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre les comprimés Bio-TRAMADOL/ACET. La pharmacocinétique des comprimés Bio-TRAMADOL/ACET n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

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 les comprimés d'acétaminophène et de 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.

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 les comprimés d'acétaminophène et de 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 métabolisent le tramadol de façon ultra-rapide par le CYP2D6. 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 0,5 à 1 % dans les populations chinoise, japonaise et hispanique, à 1 à 10 % dans la population de race blanche, à 3 % dans la population afro-américaine, et à 16 à 28 % dans les populations nord-africaines, éthiopienne et arabes. Les données concernant les autres groupes ethniques ne sont pas disponibles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets respiratoires, 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 à 10 % dans la population de race blanche, et à 1 % chez les Asiatiques.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique et la tolérabilité de Bio-TRAMADOL/ACET 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 Bio-TRAMADOL/ACET n'est pas recommandé en présence d'insuffisance hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique**).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de Bio-TRAMADOL/ACET chez les insuffisants rénaux n'a pas été étudiée. D'après les études sur le tramadol seul, l'excrétion 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. Bio-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans un contenant hermétique entre 15 et 30 °C. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Bio-TRAMADOL/ACET contient deux analgésiques à action centrale, le tramadol et l'acétaminophène. Les comprimés pelliculés de couleur jaune pâle en forme de capsule biconvexe portent l'inscription gravée 'C8' d'un côté et aucune inscription de l'autre. Chaque comprimé contient 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène comme principes actifs. Les ingrédients inactifs sont : hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, oxyde de fer jaune, polysorbate 80, amidon prégélatinisé, cellulose en poudre, glycolate d'amidon sodique, amidon de maïs et stéarate de magnésium.

Conditionnement

Bio-TRAMADOL/ACET (comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène) est offert en flacons de 30, 100 et 500 comprimés et en plaquettes de 60 comprimés/boîte.

PART II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

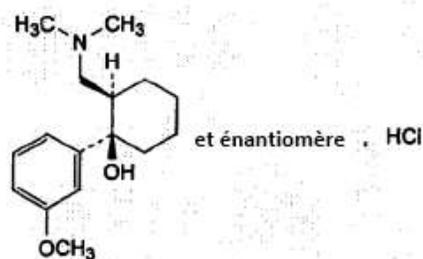
Substance médicamenteuse

Dénomination commune: chlorhydrate de tramadol

Nom chimique : chlorhydrate de (\pm)*cis*-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.

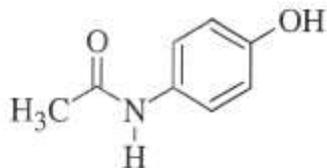
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : acétaminophène

Nom chimique : *N*-(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.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée, équilibrée, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée en insu pour évaluer la bioéquivalence des comprimés Bio-TRAMADOL/ACET (37,5 mg de chlorhydrate de tramadol / 325 mg d'acétaminophène) de Biomed Pharma, comparativement aux comprimés Tramacet* (37,5 mg de chlorhydrate de tramadol / 325 mg d'acétaminophène) de Janssen-Ortho Inc., Canada, auprès de sujets adultes normaux, des deux sexes, sains et à jeune (n=32).

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Tramadol (Une dose unique de 37,5 mg/325 mg : 1 x 37,5 mg/325 mg) À partir de données mesurées non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng*hr/mL)	1223,56 1280,53 (31,25)	1205,37 1255,06 (27,37)	101,51	98,17-104,97
C _{max} (ng/mL)	133,54 136,28 (21,64)	136,00 138,44 (17,16)	98,19	94,45-102,08
T _{max} § (h)	2,25 (0,75-3,50)	1,88 (0,75-4,00)		
T _{1/2} € (hrs)	7,35 (18,01)	7,13 (19,99)		

* Bio-TRAMADOL/ACET de Biomed Pharma, Canada.

† Tramacet est fabriqué par Janssen-Ortho (Canada) et a été acheté au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

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

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<p style="text-align: center;">Acétaminophène (Une dose unique de 37,5 mg/325 mg : 1 x 37,5 mg/325 mg) À partir de données mesurées non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</p>				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng*hr/mL)	19713,27 20793,53 (35,65)	19707,87 20582,13 (32,34)	100,03	97,01-103,14
C _{max} (ng/mL)	5024,23 5196,83 (27,27)	4844,59 5033,45 (28,40)	103,71	94,48-113,83
T _{max} [§] (h)	0,63 (0,25-3,50)	1,00 (0,25-2,75)		
T _{1/2} [€] (hrs)	3,42 (21,88)	3,39 (29,00)		

* Bio-TRAMADOL/ACE1 de Biomed Pharma, Canada.

† Tramacet est fabriqué par Janssen-Ortho (Canada) et a été acheté au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

€ Exprimé 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 de comprimés d'acétaminophène et de 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 de comprimés d'acétaminophène et de 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 des comprimés d'acétaminophène et de 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 des comprimés d'acétaminophène et de 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 de comprimés d'acétaminophène et de 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 (≥ 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 comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol ont reçu en moyenne 155 mg de tramadol/1 346 mg d'acétaminophène au cours de l'étude.

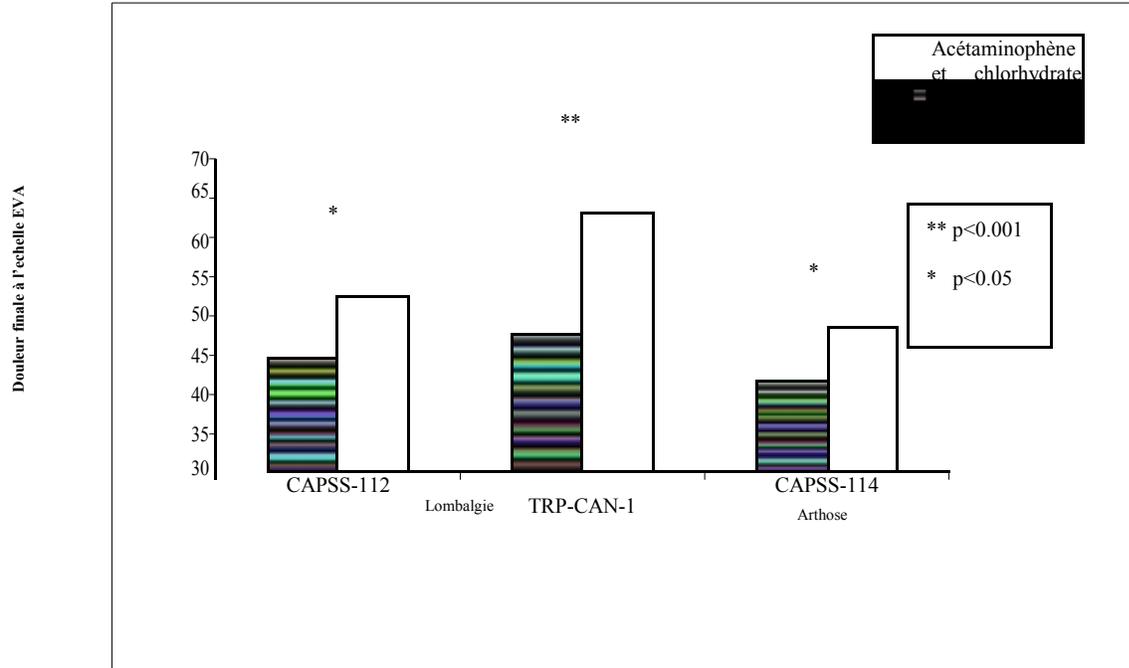
CAPSS-112 et TRP-CAN-1

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 de comprimés d'acétaminophène et de 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.

No de l'étude	Âge moyen (fourchette)	Critères d'évaluation primaires	Test	Comparateur
			Comprimés d'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 Fin (EVA 100 mm)	67,9±14,95	67,6±15,53
			47,4±31,39	62,9±27,50
			Comprimés 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 Fin (EVA 100 mm)	71,1±14,54	68,8±14,87
			44,4±30,59	52,3±29,11
			Comprimés acétaminophène et chlorhydrate de tramadol p/r au placebo, p=0,015	
CAPSS-114	49,6 (19-75)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (EVA 100 mm)	69,0±12,52	69,5±13,17
			41,5±26,0	48,3±26,63
			Comprimés 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 :

Intensité de la douleur moyenne à la fin d'une période de traitement de trois mois



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Tramadol

Le chlorhydrate de tramadol, ou chlorhydrate de 2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexanol], est un analgésique de synthèse à action centrale. Son action analgésique relèverait d'au moins deux mécanismes complémentaires : une activité agoniste au niveau des récepteurs μ -opioïdes et une faible inhibition du recaptage des monoamines neuronales. Cette double activité est observée dans les études *in vitro* et les modèles non cliniques d'antinociception chez des animaux. Dans les études *in vitro*, la concentration d'inhibition de la fixation aux récepteurs μ -opioïdes natifs chez le rat était non loin de celle de l'inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine ($K_I = 2,1$ et $\sim 1 \mu\text{M}$ respectivement). L'affinité du tramadol pour les récepteurs d'opioïdes recombinants ($K_I = 17 \mu\text{M}$) 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 α_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, opioïdérique et monoaminergique à l'effet antinociceptif du tramadol.

Dans les études d'interactions médicamenteuses réalisées avec le tramadol, une augmentation substantielle de la toxicité a été observée après prétraitement à l'aide de la 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 ¹⁴C à des rats; la concentration la plus élevée a été détectée dans le foie. Les taux de radioactivité dans le cerveau étaient semblables aux taux plasmatiques durant les deux heures suivant l'injection, ce qui démontre que le médicament traverse la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations dans les reins, les poumons, la rate et le pancréas dépassaient les concentrations plasmatiques.

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

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

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

Acétaminophène

L'acétaminophène est rapidement et largement absorbé dans le tractus intestinal après administration d'une dose par voie orale; l'absorption se fait par transport passif. Il semble se distribuer rapidement et uniformément dans la plupart des liquides organiques, sauf dans le tissu

adipeux et le liquide céphalorachidien. La liaison de l'acétaminophène aux protéines plasmatiques chez l'être humain est minime dans des conditions normales; elle n'est augmentée que légèrement après un surdosage. Le taux de liaison de l'acétaminophène aux protéines plasmatiques serait d'environ 27 % chez le rat et 11 % chez le hamster.

Chez la majorité des espèces, l'acétaminophène est métabolisé dans le foie selon trois voies distinctes : glucuroconjugaison, sulfoconjugaison et le système oxydase à fonction mixte du cytochrome P450 hépatique. La concentration de ces métabolites dans l'urine varie cependant quelque peu parmi les espèces. Néanmoins, à de faibles doses, la plus grande partie d'une dose orale d'acétaminophène est conjuguée à l'acide glucuronique et au sulfate chez toutes les espèces. Une fraction est métabolisée par oxydation via les isoenzymes du cytochrome P450 dans le foie pour former le métabolite alkylant réactif *N*-acétyl-para-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	orale (gavage)	HPMC solution aqueuse à 1 %	Tramadol : 150 APAP : 300 Tramadol-APAP : 150-300 Excipient témoin : HPMC à 1 % (9 mL/kg)	Pas de mortalité	Pas de mortalité, d'anomalies cliniques ni d'effets sur le poids liés au traitement.
Rat CrI:CD® BR, VAF/Plus® 9 semaines M : 236,0-274,5 g F : 158,5-180,0 g	5 dose unique	orale (gavage)	Methocel à 0,5 %	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 mL/kg) 2) Tramadol- APAP : 100-867 215-1864 275-2384 340-2948	0/5 M, 0/5 F 0/5 M, 0/5 F 1/5 M, 1/5 F 2/5 M, 4/5 F 3/5 M, 4/5 F	<u>100/867,1</u> : ↓ activité, ↑ salivation et écoulement nasal (M, F); ↓ selles, ↓ gain pondéral (M); fourrure teintée d'urine (F) <u>215/1864,0</u> : ↓ activité, ↓ selles, ↑ salivation, écoulement nasal, ↓ respiration, fourrure teintée d'urine (M, F); ↓ gain pondéral (M); réflexe de Straub (F) <u>275/2384,3</u> : ↓ activité, ↓ selles, ↑ salivation, écoulement nasal, ↓ respiration, fourrure teintée d'urine, réflexe de Straub, ↓ gain pondéral (M, F) <u>340/2947,8</u> : ↓ activité, ↓ selles, ↑ salivation, écoulement nasal, ↓ respiration, fourrure teintée d'urine, réflexe de Straub, ↓ gain pondéral (M, F) Liquide dans l'estomac, distension vésicale et coloration anormale des poumons chez certains rats moribonds avant le moment prévu pour la nécropsie

Tableau 2.1 Études de toxicité aiguë – Sommaire (suite)

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	orale (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>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>49/346,8</u> : ↓ activité, ataxie, cyanose, ↑ salivation, écoulement oculaire mucoïde/croûteux (M, F); tremblement fin, tremblement accusé (M); ↑ vocalisation, œdème, conjonctive rouge, ptosis, ↓ consommation alimentaire (F) <u>60/520,2</u> : ↓ activité, ataxie, ↑ léchage, ↑ vocalisation, cyanose, ↑ salivation, œdème, conjonctive rouge, écoulement oculaire mucoïde/croûteux, dyspnée et tremblement accusé (M, F); ptosis, convulsions cloniques (M); ↑ tonus _musculaire, ↓ consommation alimentaire (F)

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

Toxicité chronique

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

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

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

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

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

Espèce Souche Âge Poids	Nombre/groupe/Durée/ Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Chien beagle	4 3 mois orale (gavage) dose quotidienne fractionnée en deux prises espacées d'environ 5,5 heures	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (1 mL/kg b.i.d.) 2) Tramadol-APAP : 7,5-65 22,5-195 3) Tramadol : 22,5 4) APAP : 195	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire approximative, ECG, examen ophtalmologique, examen physique, absorption des médicaments, hématologie, coagulation, biochimie clinique, analyse des urines, pathologie macroscopique, histopathologie, poids des organes	<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, ↑ bilirubine totale (F) <u>22,5</u> : ↓ poids corporel au début de l'étude à cause d'une diminution de la consommation de nourriture (M, F) <u>195</u> : ↓ 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)

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

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

↑ = augmentation; ↓ = diminution

Carcinogénicité

Tramadol

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

Acétaminophène

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

Mutagénicité

Tramadol

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

Acétaminophène

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

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

Térogénicité : 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 équivalent à 3 à 15 fois la dose maximale chez l'être humain, mais seulement en présence de toxicité maternelle. Les effets toxiques chez les mères incluaient une réduction du gain pondéral résultant d'une diminution de la consommation de nourriture.

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

Acétaminophène

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

Association tramadol/acétaminophène

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

Tableau 2.3 Étude de reproduction – Sommaire

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

APAP = acétaminophène; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Risque de dépendance

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

RÉFÉRENCES

1. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Munoz A, et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram[®] (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*. 1999;57:7-22.
2. Paracetamol (acetaminophen) in: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC WHO. 1990;50:307-332.
3. Raffa RB, Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. School of Pharmacy, Temple University, Penn, USA and Grünenthal GmbH, Aachen, Germany, 1996; 3:249-271.
4. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog*. 2001;48(3):79-81.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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. *Journal of Rheumatology*. 2004; 31(1): 150-156.

12. 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.
13. 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.
14. Monographie du produit pour TRAMACET[™] (Chlorhydrate de Tramadol et Acétaminophène). Janssen Inc. (N^o de Control: 201748; Date de révision : le 18 avril 2017).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Bio-TRAMADOL/ACET

Comprimés d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol,
Norme Maison

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 et s'adresse spécialement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur Bio-Tramadol/Acet. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Bio-TRAMADOL/ACET et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Bio-TRAMADOL/ACET sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez Bio-TRAMADOL/ACET de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peuvent entraîner une surdose et la mort.
 - Bio-TRAMADOL/ACET doit être avalé entier. Ne pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés. Cela peut être dangereux et aboutir à la mort ou vous nuire gravement.
 - Vous pourriez avoir des problèmes respiratoires potentiellement mortels lorsque vous prenez Bio-TRAMADOL/ACET. Il est moins probable que cela se produise si vous prenez le médicament comme l'a prescrit votre médecin.
 - Il ne faut jamais donner Bio-TRAMADOL/ACET, à une autre personne. Elle pourrait en mourir si elle en prenait. Si Bio-TRAMADOL/ACET, ne vous a pas été prescrit, le fait d'en prendre, même une seule dose, peut causer une surdose fatale. Cela est particulièrement vrai pour les enfants.
 - Si vous avez pris Bio-TRAMADOL/ACET pendant votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après la naissance. Ces symptômes peuvent se manifester dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :
 - Sa respiration change (p. ex. respiration faible, difficile ou rapide).
 - Il est anormalement difficile de le réconforter.
 - Il tremble.
 - Ses selles sont plus importantes, il éternue, bâille ou vomit davantage, ou il fait de la fièvre.
- Consultez un médecin immédiatement.
- Atteinte du foie : Une atteinte du foie est possible si une dose quotidienne d'acétaminophène 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 prise au cours d'une période de 24 heures. Si vous soupçonnez une surdose d'acétaminophène, recherchez immédiatement de l'aide médicale. N'attendez pas l'apparition de symptômes (voir Surdose).

- Prendre Bio-TRAMADOL/ACET avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de l'état de conscience, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.

Pourquoi utilise-t-on Bio-TRAMADOL/ACET?

Bio-TRAMADOL/ACET (comprimés de chlorhydrate de tramadol et acétaminophène) est utilisé pour soulager votre douleur.

Comment Bio-TRAMADOL/ACET agit-il?

Bio-TRAMADOL/ACET est un antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelés opioïdes. Il atténue la douleur en agissant sur certains neurones de la moelle épinière et du cerveau.

Les comprimés Bio-TRAMADOL/ACET contiennent deux analgésiques – le tramadol (un analgésique opioïde) et l'acétaminophène. Vous connaissez probablement déjà l'acétaminophène (un des noms de marque sous lequel il est vendu est **TYLENOL®**), qui agit rapidement pour soulager la douleur. Le tramadol, quant à lui, maintient le soulagement de la douleur pendant plusieurs heures. Les comprimés Bio-TRAMADOL/ACET associent les deux produits pour procurer un soulagement de la douleur qui est à la fois rapide et de longue durée.

Quels sont les ingrédients contenus dans Bio-TRAMADOL/ACET?

Ingrédients médicinaux : tramadol et acétaminophène

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

Sous quelles formes se présentent Bio-TRAMADOL/ACET?

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

Bio-TRAMADOL/ACET ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au tramadol, à l'acétaminophène, aux opioïdes ou à tout autre ingrédient de Bio-TRAMADOL/ACET (voir **Quels sont les ingrédients contenus dans Bio-TRAMADOL/ACET?**)
- vous pouvez soulager votre douleur en prenant occasionnellement d'autres médicaments contre la douleur, notamment ceux qui sont en vente libre
- vous souffrez d'asthme grave, avez une grande difficulté à respirer ou avez d'autres problèmes respiratoires graves
- vous avez une occlusion 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
- vous ressentez des douleurs abdominales intenses
- vous avez un traumatisme crânien
- vous souffrez d'une réduction grave des fonctions contrôlées par le cerveau telles que la respiration, la fréquence cardiaque, la conscience, ou si vous ressentez une pression accrue dans la tête ou la moelle épinière
- vous risquez de faire des convulsions

- vous êtes atteints d'une maladie rénale grave
- vous êtes atteints d'une maladie hépatique grave
- vous souffrez d'alcoolisme, de syndrome de sevrage alcoolique grave ou avez des troubles convulsifs
- vous prenez, ou avez pris au cours des 2 dernières semaines, un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranlylcypromine, moclobémide ou sélégiline)
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir, ou vous êtes en travail (période qui précède l'accouchement)
- vous allaitez
- vous êtes âgé de moins de 18 ans.
- vous avez une respiration lente ou superficielle, des taux élevés de dioxyde de carbone dans le sang ou une condition appelée « cœur pulmonaire » dans laquelle une partie du cœur est anormalement grosse ou ne fonctionne pas correctement en raison d'une tension artérielle élevée dans les poumons.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre Bio-TRAMADOL/ACET. Informez-le de tous vos problèmes de santé ou maladies, notamment si :

- vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments d'ordonnance ou de substances illicites
- votre tension artérielle est basse
- vous avez ou avez eu une dépression
- vous souffrez de constipation chronique ou grave
- on vous a indiqué que vous métabolisez rapidement le tramadol ou d'autres médicaments contre la douleur
- vous avez des problèmes de glandes thyroïdes, surrénales ou de prostate;
- vous avez ou avez eu des hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves;
- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous êtes diabétique;
- vous êtes âgé de plus de 65 ans;
- vous avez des problèmes abdominaux;
- vous souffrez de migraines
- vous présentez des risques d'avoir un faible taux de sodium dans le sang

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

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

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, informez votre médecin du fait que vous prenez Bio-TRAMADOL/ACET.

Conduire ou faire fonctionner des machines : N'accomplissez pas de tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à Bio-TRAMADOL/ACET. Bio-TRAMADOL/ACET peut causer les symptômes suivants :

- somnolence
- étourdissements ou
- sensation de tête légère

Ces symptômes se produisent habituellement après la prise de la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Vous devrez prendre les précautions suivantes pendant votre traitement par Bio-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 épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité)

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Bio-TRAMADOL/ACET :

- Alcool. Y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool. Ne pas boire d'alcool lorsque vous prenez Bio-TRAMADOL/ACET. Cela peut entraîner les effets suivants :
 - somnolence
 - respiration anormalement lente ou faible
 - effets indésirables graves ou
 - surdose mortelle
- Autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur)
- Anesthésiques généraux (médicaments utilisés au cours d'une intervention chirurgicale)
- Benzodiazépines (médicaments utilisés pour favoriser le sommeil et réduire l'anxiété)
- Antidépresseurs (pour le traitement de la dépression et d'autres troubles de l'humeur), tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-norépinéphrine (IRSN) (p. ex., venlafaxine et duloxétine), certains antidépresseurs tricycliques (p. ex., imipramine et amitriptyline) ou d'autres composés tricycliques (p. ex., cyclobenzaprine, prométhazine) ou le lithium et le millepertuis commun. **Ne pas** prendre Bio-TRAMADOL/ACET en même temps que des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous en avez pris au cours des 14 derniers jours.
- Médicaments utilisés pour traiter un trouble mental ou émotionnel grave (la schizophrénie, par exemple)
- Antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies)
- Antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
- Médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos
- Warfarine (par exemple COUMADIN) et d'autres anticoagulants (utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins)
- Antirétroviraux (utilisés pour traiter les infections virales)
- Antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- Antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- Certains médicaments pour le cœur (par exemple les bêta-bloquants)
- Médicaments utilisés contre les migraines (p. ex., triptans)
- Médicaments contenant du tryptophane
- Carbamazépine, utilisée pour traiter l'épilepsie et certains types de douleur
- Quinidine, utilisée pour traiter certains troubles cardiaques (antiarythmiques)
- Jus de pamplemousse

- Médicaments qui pourraient augmenter le risque d'hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) tels que les antidépresseurs, les benzodiazépines, les diurétiques

Comment prendre Bio-TRAMADOL/ACET?

À avaler entier. Ne pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés. Cela peut être dangereux et aboutir à la mort ou vous nuire gravement.

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

Vous pouvez prendre vos comprimés Bio-TRAMADOL/ACET avec ou sans aliments.

Dose initiale habituelle chez l'adulte

Prenez vos 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 une 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 superficielle), des crises convulsives, une atteinte au foie, un coma, un arrêt cardiaque, voire la mort, sont possibles si vous dépassez la dose recommandée. Une surdose importante peut entraîner une toxicité hépatique.

Votre dose est adaptée à vos besoins. Assurez-vous de suivre à la lettre la posologie prescrite par votre médecin. N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre dose sans l'avoir consulté.

Évaluez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin d'Bio-TRAMADOL/ACET. N'utilisez Bio-TRAMADOL/ACET que pour l'affection pour laquelle il a été prescrit.

Si votre douleur s'intensifie ou si vous manifestez un effet secondaire après avoir pris Bio-TRAMADOL/ACET, consultez votre médecin immédiatement.

Arrêt de votre médicament

Si vous prenez Bio-TRAMADOL/ACET depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas cesser brusquement de le prendre. Vous devez consulter votre médecin pour obtenir des directives sur la façon d'arrêter progressivement le médicament. Vous éviterez ainsi des symptômes inconfortables, tels que :

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- nervosité ou agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes abdominales
- battements cardiaques rapides (tachycardie)
- troubles du sommeil
- transpiration anormalement abondante
- fièvre inexpliquée
- faiblesse
- bâillements

Renouvellement de l'ordonnance de Bio-TRAMADOL/ACET :

Il vous faut obtenir une nouvelle ordonnance écrite de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'une quantité additionnelle de Bio-TRAMADOL/ACET. Par conséquent, il est important que vous preniez contact avec votre médecin avant d'être à court de médicaments.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de Bio-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 de surdose sont entre autres les suivants :

- respiration anormalement lente ou faible
- étourdissements
- confusion
- somnolence extrême
- crises épileptiques
- irritation ou gêne gastrique ou intestinale
- perte d'appétit
- nausées
- vomissement
- ne pas se sentir bien
- pâleur et transpiration inhabituelles

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

On a signalé des cas d'anomalie de la conduction électrique dans le cœur (allongement de l'intervalle QT).

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Il ne faut pas prendre deux doses à la fois. Si vous avez oublié plusieurs doses de suite, consultez votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament. .

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Bio-TRAMADOL/ACET?

Lorsque vous prenez Bio-TRAMADOL/ACET, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce document. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires sont notamment les suivants :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou faible appétit
- Bouche sèche
- Maux de tête
- Problèmes de vision
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation

- Diminution de la libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien pour savoir comment prévenir la constipation, lorsque vous commencez à utiliser Bio-TRAMADOL/ACET.

La prise de Bio-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 et mesures à prendre

Symptômes/ effets	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
RARE			✓
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles flasques, faible tonus musculaire, peau froide et moite.			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées		✓	
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		✓	
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques			✓
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	✓		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou impatience psychomotrice, perte du contrôle musculaire ou contractions musculaires involontaires, tremblements, diarrhée			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptômes/ effets	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
TRÈS RARE			✓
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, contractions musculaires involontaires, convulsions et coma			✓
Baisse du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, sueurs			✓
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité) : Toute combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, rougeur, cloques et desquamation (peau qui pèle) de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, frissons, mal de tête, toux, courbatures, douleurs articulaires, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ou urine foncée.			✓
Atteinte hépatique : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée. Douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/repoort-declaration/index-fra.php>)
- pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre

professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

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

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNES

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

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

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada à

www.santecanada.gc.ca/medeffet

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir cette information pour le consommateur et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en contactant :

Biomed Pharma

1565 boul. Lionel-Boulet
Varenes, Quebec
J3X 1P7

+1 (888) 731-6703
info@biomed-pharma.ca

Date de préparation: 7 juin 2018