

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

N^NRA-TRAMADOL/ACET

Comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol, Norme maison.

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

Analgésique opioïde et analgésique à action centrale

Nora Pharma Inc.
1565 boul. Lionel-Boulet
Varenes, QC, J3X 1P7

Date de Révision:
le 27 avril 2022

Numéro de contrôle : 260240

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 19 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 24 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 29 |
| SURDOSAGE..... | 32 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 34 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 42 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 42 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 42 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 43 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 43 |
| ESSAIS CLINIQUES | 44 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 48 |
| RÉFÉRENCES | 59 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | 60 |

^NNRA-TRAMADOL/ACET

Comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol, Norme maison.

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

Les NRA-TRAMADOL/ACET (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol) sont contre-indiqués 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).
- 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. NRA-TRAMADOL/ACET risque d'accentuer la dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire dans de telles circonstances.
- Patients de moins de 18 ans ayant subi une amygdaléctomie et/ou une adénoïdectomie en raison d'une apnée obstructive du sommeil
- Patients de moins de 12 ans.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

préparations d'opioïdes à libération immédiate, NRA-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

NRA-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 qu'NRA-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). NRA-TRAMADOL/ACET doit être conservé dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

Dépression respiratoire potentiellement mortelle : SURDOSE

L'utilisation de NRA-TRAMADOL/ACET peut entraîner une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle. Les bébés exposés *in utero* ou par le lait maternel risquent de subir une dépression respiratoire pouvant mettre leur vie en danger dès l'accouchement ou pendant l'allaitement. L'apparition d'une dépression respiratoire doit être surveillée chez les patients, en particulier durant l'instauration du traitement par NRA-TRAMADOL/ACET ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés NRA-TRAMADOL/ACET doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre NRA-TRAMADOL/ACET peut entraîner des événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). De plus, il faut informer les patients des risques associés à la prise d'opioïdes, y compris des risques de surdose fatale.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose de NRA-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 NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET doit être évitée, car elle peut aboutir à des effets additifs dangereux et ainsi causer des lésions graves ou la mort

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hépatotoxicité

NRA-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 NRA-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.

Généralités

Les patients doivent être avisés de ne pas donner les comprimés NRA-TRAMADOL/ACET (chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène) à une personne autre que le patient pour lequel le médicament a été prescrit, car cette utilisation inappropriée pourrait entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. NRA-TRAMADOL/ACET doit être conservé dans un lieu sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

NRA-TRAMADOL/ACET doit uniquement être prescrit par des personnes expérimentées dans l'administration d'opioïdes puissants, dans la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et dans la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'administration d'antagonistes des opioïdes.

Les patients doivent être avisés de ne pas consommer d'alcool lorsqu'ils prennent NRA-TRAMADOL/ACET, car l'alcool peut augmenter le risque d'événements indésirables graves, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne répond pas à une augmentation additionnelle de la dose d'opioïdes peut survenir à des doses particulièrement élevées. Une réduction de la dose de tramadol et d'acétaminophène ou une substitution par un autre opioïde peut être nécessaire.

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 :

- médicaments sérotoninergiques comprenant des 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 monoamine oxydase (IMAO) (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 anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques graves ou mortelles ont été signalées dans de rares cas 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 anaphylactiques à la codéine ou à d'autres opioïdes peuvent courir un risque accru et ne doivent donc pas prendre NRA-TRAMADOL/ACET (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 NRA-TRAMADOL/ACET et d'obtenir des soins médicaux s'ils manifestent ces symptômes. Ne pas prescrire NRA-TRAMADOL/ACET aux patients qui sont allergiques à l'acétaminophène.

Abus et mauvaise utilisation

Comme tous les opioïdes, NRA-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, NRA-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 qu'NRA-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.

NRA-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 de NRA-TRAMADOL/ACET en vertu de l'annexe F. Les principales composantes de cette stratégie de gestion des risques sont les suivantes :

- Ajout d'un énoncé approuvé suivant le principe du juste équilibre dans tout le matériel publicitaire et promotionnel de NRA-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 NRA-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, mutagenèse 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 révélée embryotoxique et fœtotoxique chez le rat à une dose toxique pour la mère, soit 50 mg/kg de tramadol et 434 mg/kg d'acétaminophène (300 mg/m² et 2 604 mg/m², ou 1,6 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain [185 mg/m² et 1 591 mg/m²]), mais non tératogène à cette dose. Les effets embryotoxiques et fœtotoxiques se sont traduits par une réduction du poids des fœtus et une augmentation de côtes surnuméraires.

Le tramadol seul a été évalué dans le cadre d'études périnatales et postnatales chez le rat. Les ratons dont la mère avait reçu par gavage des doses 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 NRA-TRAMADOL/ACET.

L'utilisation de NRA-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), avec une dose unique de 100 mg le jour 4, ou 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 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 m s (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 NRA-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

NRA-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. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme courent un risque accru de présenter une dépendance à NRA-TRAMADOL/ACET, à moins d'en faire une utilisation extrêmement prudente et consciencieuse.

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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol et à un traitement approprié (p. ex. une restriction liquidienne). Durant le traitement par NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Effets neurologiques

Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique : La toxicité sérotoninergique également appelée syndrome sérotoninergique est une affection potentiellement mortelle qui a été rapportée avec l'utilisation du tramadol, y compris avec le chlorhydrate de tramadol et l'acétaminophène, en particulier lors d'une utilisation avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie ou bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable quand, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, on observe l'un des signes suivants :

- clonus spontané
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- tremblements et hyperréflexie
- hypertonie et température corporelle supérieure à 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible

Si un traitement concomitant par NRA-TRAMADOL/ACET et d'autres médicaments sérotoninergiques se justifie sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient soigneusement, en particulier au moment de l'instauration du traitement et des augmentations de doses (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si une toxicité sérotoninergique est suspectée, il faut envisager l'arrêt des médicaments sérotoninergiques.

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 lorsqu'NRA-TRAMADOL/ACET est utilisé avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Conseiller 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 dépresseurs du SNC aient été déterminés. Dépister les patients à risque de troubles liés à l'utilisation de substances, y compris l'abus et la mauvaise utilisation d'opioïdes, et les avertir du risque de surdosage et de décès associé à l'utilisation additionnelle de dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

NRA-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 dépresseurs 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

NRA-TRAMADOL/ACET n'est pas indiqué pour obtenir une analgésie préventive (administration avant l'opération dans le but d'atténuer la douleur postopératoire). NRA-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

NRA-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 : NRA-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 NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET et à la suite d'une augmentation de la dose. Durant le traitement par NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET sont nécessaires afin de réduire le risque de dépression respiratoire. Dans le cas du passage d'un autre opioïde à NRA-TRAMADOL/ACET, la surestimation de la dose de NRA-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**).

Apnée du sommeil : les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires du sommeil tels que des syndromes d'apnées du sommeil (y compris des apnées centrales du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris une hypoxie du sommeil) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le recours à des opioïdes augmente le risque d'ACS en fonction de la dose. Il faut évaluer les patients de façon continue pour surveiller la survenue d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante. Dans de tels cas, la réduction ou l'arrêt du traitement opioïde doit être considéré si cela est approprié, en respectant les pratiques optimales de réduction progressive des opioïdes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose**).

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

L'utilisation concomitante de NRA-TRAMADOL/ACET et d'IMAO est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

La coadministration de tramadol et d'IMAO a entraîné une surmortalité au cours des études chez l'animal. La coadministration de tramadol et d'IMAO 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). Même à une posologie préconisée, 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 ou même mortelle, ou la survenue de signes de surdosage (tels qu'une somnolence extrême, de la confusion, ou une respiration superficielle) (voir **SURDOSAGE, Symptômes : Tramadol; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Travail, accouchement et**

allaitement; 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 NRA-TRAMADOL/ACET. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de NRA-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 NRA-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, NRA-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 NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET aux patients ayant des tendances suicidaires ou toxicomanes.

NRA-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, NRA-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, Autres événements indésirables cliniquement**

pertinents rapportés avec le tramadol dans le cadre d'essais cliniques ou depuis la commercialisation).

Travail, accouchement et allaitement :

NRA-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. Le tramadol est soumis au même métabolisme polymorphe que la codéine, ce qui signifie que des sujets métaboliseurs ultra-rapides des substrats du CYP2D6 peuvent éventuellement être exposés à des taux d'O-desméthyltramadol (M1) menaçant le pronostic vital. Au moins un cas de décès a été signalé chez un enfant allaité ayant été exposé à des taux élevés de morphine dans le lait maternel en raison du métabolisme ultra-rapide de la codéine chez sa mère. Un bébé allaité par une mère sous NRA-TRAMADOL/ACET ayant un métabolisme ultra-rapide peut potentiellement être exposé à des taux élevés de M1 et présenter une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital on. 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**).

Comme les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, NRA-TRAMADOL/ACET est aussi contre-indiqué durant le travail et l'accouchement. Le bébé pourrait présenter une dépression respiratoire mettant sa vie en danger si des opioïdes sont administrés à la mère. La naloxone, une substance qui contre les effets des opioïdes, doit être facilement accessible si l'on utilise NRA-TRAMADOL/ACET dans cette population.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'utilisation de NRA-TRAMADOL/ACET est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans (voir **CONTRE-INDICATIONS**). L'innocuité et l'efficacité d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. Par conséquent, l'emploi de NRA-TRAMADOL/ACET n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans. De plus, les patients adolescents (de 12 à 18 ans) qui sont obèses ou qui souffrent d'affections telles que l'apnée obstructive du sommeil ou d'une maladie pulmonaire sévère courent un risque plus élevé de présenter des problèmes respiratoires graves; l'utilisation de NRA-TRAMADOL/ACET n'est pas recommandée chez ces patients pédiatriques. En raison du risque de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital et de décès, il faut éviter d'utiliser NRA-TRAMADOL/ACET chez des adolescents (12 à 18 ans) qui présentent d'autres facteurs de risque pouvant augmenter leur sensibilité aux effets dépresseurs respiratoires du tramadol. Ces facteurs de risque comprennent les conditions associées à une hypoventilation comme l'état postopératoire, l'apnée obstructive du sommeil et l'utilisation concomitante d'autres médicaments causant une dépression respiratoire.

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

NRA-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.

d'Acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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

NRA-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.

d'Acétaminophène et chlorhydrate de tramadol n'a pas été évalué chez des patients dont la fonction rénale était altérée. L'expérience avec le tramadol indique qu'une dysfonction rénale réduit la vitesse et le degré d'élimination du tramadol et de son métabolite actif, M1 (voir **CONTRE-INDICATIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables des comprimés NRA-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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 | 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 pseudogrippaux | 3 | 2 |
| Affections cardiovasculaires | | |
| Hypertension | 3 | 1 |
| Affections des systèmes nerveux central et périphérique | | |
| Céphalées | 15 | 10 |
| Étourdissements | 11 | 4 |
| Hypoesthésie | 2 | 0 |
| Affections gastro-intestinales | | |
| Nausées | 18 | 5 |
| Constipation | 16 | 5 |
| Bouche sèche | 8 | 1 |
| Vomissements | 5 | 1 |
| Douleur abdominale | 5 | 4 |
| Diarrhée | 5 | 3 |
| Affections psychiatriques | | |
| Somnolence | 14 | 2 |
| Insomnie | 5 | 1 |
| Anorexie | 4 | 1 |
| Nervosité | 2 | 0 |
| Affections de la peau et des annexes cutanés | | |
| Prurit | 6 | 1 |
| Transpiration accrue | 4 | 0 |
| Éruption cutanée | 3 | 1 |

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

Incidence 1 % – Lien causal possible ou certain

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

Organisme entier :

asthénie, fatigue, bouffées de chaleur

Affections du SNP et du SNC :

étourdissements, céphalées, tremblement

| | |
|---|--|
| Affections gastro-intestinales : | douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, flatulence, bouche sèche, nausées, vomissements |
| Affections psychiatriques : | anorexie, anxiété, confusion, euphorie, insomnie, nervosité, somnolence |
| Affections de la peau et des annexes cutanées : | prurit, éruption cutanée, transpiration accrue |

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

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 coeliaque 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 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'érythroïèse : | 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, 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.

Les autres événements signalés avec l'utilisation de produits à base de tramadol et pour lesquels un lien causal n'a pas été déterminé comprennent : gêne abdominale, agitation, gêne thoracique, sueurs froides, désorientation, gorge sèche, gêne dans l'oreille, sensation d'état anormal, sensation de nervosité, troubles de la démarche, irritabilité, léthargie, malaise, atteinte de la mémoire, allongement du temps de Quick, hyperactivité psychomotrice, trouble du sommeil, soif, vision trouble.

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.

Les autres événements signalés avec l'utilisation de produits à base d'acétaminophène et pour lesquels un lien causal n'a pas été déterminé comprennent : sensation de chaleur, érythème pigmenté fixe, prurit généralisé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

D'après leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, le tramadol et l'acétaminophène présentent un potentiel d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Les différents types d'interactions, de même que des recommandations générales associées à ces interactions et des listes d'exemples sont décrites dans le Tableau 1.2 ci-après. Ces listes d'exemples ne sont pas exhaustives et par conséquent, il est recommandé que la monographie de chaque médicament coadministré avec le tramadol et l'acétaminophène soit consultée pour des renseignements sur les voies d'interaction, les risques potentiels et les mesures particulières à prendre en cas de coadministration (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Métabolisme**).

Tableau 1.2 Interactions médicamenteuses avec NRA-TRAMADOL/ACET

| Inhibiteurs du CYP2D6 | |
|---------------------------------|---|
| <i>Mécanisme :</i> | Inhibition de l'enzyme se traduisant par une diminution du taux de métabolisme du tramadol |
| <i>Signification clinique :</i> | <p>L'utilisation concomitante de NRA-TRAMADOL/ACET et d'un inhibiteur du CYP2D6 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de tramadol et une diminution de la concentration plasmatique de M1, en particulier quand l'inhibiteur est ajouté après qu'une dose stable de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène a été atteinte. Étant donné que le M1 est un agoniste μ-opioïde plus puissant, l'exposition plus faible au M1 peut entraîner une diminution des effets thérapeutiques et des signes et symptômes de sevrage aux opioïdes chez les patients qui avaient développé une dépendance physique au tramadol. Une augmentation de l'exposition au tramadol peut accroître ou prolonger les effets thérapeutiques, et augmenter ainsi le risque de survenue d'événements indésirables graves y compris de crises convulsives, de syndrome sérotoninergique et d'allongement de l'intervalle QTc pouvant entraîner des arythmies cardiaques.</p> <p>Après l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur du CYP2D6, comme les effets de l'inhibiteur vont diminuer, la concentration plasmatique de tramadol diminuera également et la concentration plasmatique de M1 augmentera ce qui pourrait accroître ou prolonger les effets thérapeutiques mais augmenter également les réactions indésirables liées à la toxicité induite par les opioïdes et</p> |

| | |
|---------------------------------|---|
| | causer une dépression respiratoire potentiellement fatale (voir MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). |
| <i>Conduite à tenir :</i> | <p>Si l’utilisation concomitante d’un inhibiteur du CYP2D6 est requise, il faut suivre les patients de près pour déceler l’apparition de réactions indésirables y compris sevrage aux opioïdes, crises convulsives et syndrome sérotoninergique de même qu’un allongement de l’intervalle QTc pouvant entraîner des arythmies cardiaques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Métabolisme ultrarapide par le cytochrome P450 (CYP) 2D6).</p> <p>En cas d’arrêt d’un traitement par un inhibiteur du CYP2D6, il faut envisager de diminuer la dose de NRA-TRAMADOL/ACET jusqu’à l’obtention d’effets médicamenteux stables. Il faut surveiller de près les patients pour déceler l’apparition d’événements indésirables y compris dépression respiratoire et sédation.</p> |
| <i>Exemples :</i> | Quinidine, fluoxétine, paroxétine, amitriptyline et bupropion |
| Inhibiteurs du CYP3A4 | |
| <i>Mécanisme :</i> | Inhibition de l’enzyme se traduisant par une diminution du taux de métabolisme du tramadol |
| <i>Signification clinique :</i> | <p>L’utilisation concomitante de NRA-TRAMADOL/ACET et d’un inhibiteur du CYP3A4 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de tramadol et se traduire par une quantité de tramadol métabolisé par le CYP2D6 plus importante et des taux plus élevés de M1. Une plus grande exposition au tramadol causée par une inhibition du CYP3A4 peut également être associée à des événements indésirables graves, y compris crises pouvant entraîner des arythmies cardiaques. à</p> <p>Après l’arrêt d’un traitement par un inhibiteur du CYP3A4, comme les effets de l’inhibiteur vont diminuer, la concentration plasmatique de tramadol diminuera également et entraînera une baisse de l’efficacité des opioïdes et l’apparition possible de signes et symptômes de sevrage aux opioïdes chez les patients qui avaient développé une dépendance physique au tramadol.</p> |
| <i>Conduite à tenir :</i> | <p>Si l’utilisation concomitante d’un inhibiteur du CYP3A4 est requise, il faut envisager de réduire la dose de NRA-TRAMADOL/ACET jusqu’à l’obtention d’effets médicamenteux stables. Il faut suivre les patients de près en raison du risque accru d’événements indésirables graves y compris crises convulsives et syndrome sérotoninergique, allongement de l’intervalle QTc pouvant entraîner des arythmies cardiaques et des réactions indésirables liées à la toxicité induite par les opioïdes y compris une dépression respiratoire potentiellement fatale, en particulier lorsque l’inhibiteur est ajouté après qu’une dose stable de NRA-TRAMADOL/ACET a été atteinte.</p> <p>En cas d’arrêt d’un traitement par un inhibiteur du CYP3A4, il faut envisager d’augmenter la dose de NRA-TRAMADOL/ACET jusqu’à l’obtention d’effets médicamenteux stables. Il faut également suivre les patients de près pour déceler tout signe ou symptôme de sevrage aux opioïdes.</p> |
| <i>Exemples</i> | Antibiotiques macrolides (p. ex., érythromycine), antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, inhibiteurs de la protéase (p. ex. ritonavir) |
| Inducteurs du CYP3A4 | |

| | |
|--|--|
| <i>Mécanisme :</i> | Induction de l'enzyme se traduisant par une hausse du taux de métabolisme du tramadol. |
| <i>Signification clinique :</i> | <p>L'utilisation concomitante de NRA-TRAMADOL/ACET et d'un inducteur du CYP3A4 peut diminuer la concentration plasmatique de tramadol entraînant une baisse de l'efficacité ou l'apparition d'un syndrome de sevrage chez les patients qui ont développé une dépendance physique au tramadol.</p> <p>Après l'arrêt d'un traitement par un inducteur du CYP3A4, comme les effets de l'inducteur vont diminuer, la concentration plasmatique de tramadol augmentera, ce qui pourrait accroître ou prolonger à la fois les effets thérapeutiques et les réactions indésirables et causer une dépression respiratoire grave, des crises convulsives et un syndrome sérotoninergique.</p> |
| <i>Conduite à tenir :</i> | <p>Si l'utilisation concomitante d'un inducteur du CYP3A4 est requise, il faut envisager d'augmenter la dose de NRA-TRAMADOL/ACET jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables. Il faut suivre les patients de près pour déceler tout signe de sevrage aux opioïdes.</p> <p>En cas d'arrêt d'un traitement par un inducteur du CYP3A4, il faut envisager de réduire la dose de NRA-TRAMADOL/ACET et surveiller l'apparition de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique, ainsi que tout signe de sédation et de dépression respiratoire.</p> <p>L'effet analgésique du tramadol chez les patients sous carbamazépine, un inducteur du CYP3A4, peut être significativement réduit. Étant donné que la carbamazépine augmente le métabolisme du tramadol et en raison du risque de crises convulsives associé au tramadol, l'administration concomitante de NRA-TRAMADOL/ACET et de carbamazépine n'est pas recommandée.</p> |
| <i>Exemples :</i> | Rifampicine, carbamazépine, phénytoïne |
| Benzodiazépines et autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) y compris l'alcool | |
| <i>Mécanisme :</i> | Effet pharmacodynamique additif ou synergique |
| <i>Signification clinique :</i> | En raison des effets pharmacologiques additifs, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaire, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool), ou de bêta-bloquants augmente le risque d'hypotension, de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Si l'utilisation concomitante de NRA-TRAMADOL/ACET et d'un dépresseur du SNC est cliniquement requise, il faut prescrire pour chaque médicament les doses efficaces les plus faibles possibles pendant une durée d'administration concomitante minimale. Il faut également suivre les patients de près pour déceler l'apparition de signes de dépression respiratoire. |
| <i>Conduite à tenir :</i> | Il faut réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées et limiter les doses et les durées de traitement au minimum requis. Il faut également suivre de près les patients pour déceler l'apparition de signes de dépression |

| | |
|---|--|
| | respiratoire et de sédation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). |
| <i>Exemples :</i> | Benzodiazépines et autres sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, autres opioïdes, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool. |
| Médicaments sérotoninergiques | |
| <i>Mécanisme :</i> | Effet pharmacodynamique additif ou synergique |
| <i>Signification clinique :</i> | L'utilisation concomitante de tramadol et de médicaments sérotoninergiques augmente le risque d'événements indésirables, y compris de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique. |
| <i>Conduite à tenir :</i> | Il faut être prudent quand on administre NRA-TRAMADOL/ACET à des patients sous médicaments sérotoninergiques et surveiller l'apparition de signes d'événements indésirables. Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, il faut arrêter l'administration de NRA-TRAMADOL/ACET. |
| <i>Exemples :</i> | Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), antidépresseurs tricycliques (ATC), triptans, antagonistes du récepteur 5-HT ₃ , médicaments qui affectent le système de neurotransmission sérotoninergique (p. ex. mirtazapine et trazodone), certains myorelaxants (p.ex., cyclobenzaprine), inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex. linézolide et bleu de méthylène, lithium ou millepertuis commun), précurseurs de la sérotonine comme le L-tryptophane, et les médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine ou qui altèrent le métabolisme du tramadol (inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4). |
| Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) | |
| <i>Mécanisme :</i> | Effet pharmacodynamique additif ou synergique |
| <i>Signification clinique :</i> | L'utilisation concomitante de NRA-TRAMADOL/ACET et d'un IMAO ou l'utilisation de NRA-TRAMADOL/ACET dans les 14 jours qui suivent la fin du traitement par un IMAO est contre-indiquée en raison du risque accru de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique (voir CONTRE-INDICATIONS). Les interactions des IMAO avec les opioïdes peuvent se manifester sous la forme d'un syndrome sérotoninergique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques) ou d'une toxicité liée aux opioïdes (p. ex. dépression respiratoire, coma) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets respiratoires). |
| <i>Conduite à tenir :</i> | Il ne faut pas utiliser NRA-TRAMADOL/ACET chez les patients sous IMAO ou qui étaient sous IMAO au cours des 14 derniers jours. |
| <i>Exemples :</i> | Phénelzine, tranylcypromine, linézolide |
| Warfarine | |
| <i>Signification clinique :</i> | Comme médicalement approprié, il faut évaluer périodiquement le temps de Quick lorsqu'NRA-TRAMADOL/ACET est administré en concomitance avec cet agent en raison de rapports de cas d'augmentation du RIN (rapport international normalisé) chez certains patients. De rares cas d'altération de l'effet de la warfarine, y compris une augmentation du temps de Quick, ont été rapportés dans le cadre de la surveillance après commercialisation du tramadol. |

| | |
|---------------------------------|---|
| <i>Conduite à tenir :</i> | Il faut surveiller le temps de Quick des patients sous warfarine pour déceler l'apparition de signes d'une interaction et ajuster la dose de warfarine au besoin. |
| Cimétidine | |
| <i>Signification clinique :</i> | L'administration concomitante de tramadol et de cimétidine ne modifie pas de façon cliniquement significative la pharmacocinétique du tramadol. |
| Digoxine | |
| <i>Signification clinique :</i> | De rares cas de toxicité par la digoxine associée au tramadol ont été signalés dans le cadre de la surveillance après commercialisation du tramadol. |
| <i>Conduite à tenir :</i> | Surveiller les patients pour déceler l'apparition de signes de toxicité par digoxine et traiter au besoin. |

Médicaments qui allongent l'intervalle

On doit éviter l'emploi concomitant de NRA-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, céritinib, vandétanib)
- trioxyde d'arsenic
- inhibiteur des histones désacétylases (p. ex. vorinostat)
- agonistes des récepteurs β₂-adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol)

Médicaments qui affectent les électrolytes

L'utilisation de NRA-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**).

Interactions médicament-aliment

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

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

NRA-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).

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

Pour la douleur aiguë, on recommande d'utiliser NRA-TRAMADOL/ACET pendant un maximum de 7 jours à la dose la plus faible permettant un soulagement adéquat de la douleur.

Toutes les doses d'opioïdes comportent un risque inhérent d'événements indésirables fatals ou non fatals. Ce risque augmente avec les doses plus élevées. Pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse et non palliative, on recommande de ne pas dépasser la dose

maximale quotidienne de 300 mg de NRA-TRAMADOL/ACET (équivalent à 50 milligrammes de morphine). Le risque de chaque patient doit être évalué avant de prescrire NRA-TRAMADOL/ACET, car la probabilité de présenter des événements indésirables graves peut dépendre du type d'opioïdes, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur aussi bien que du propre degré de tolérance du patient. De plus, l'intensité de la douleur doit être évaluée de façon régulière afin de confirmer la dose la plus adéquate et le besoin ultérieur d'administration de NRA-TRAMADOL/ACET (voir Posologie recommandée et ajustement posologique ci-dessous).

Considérations posologiques

NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET n'est pas indiquée.

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

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

Ne pas dépasser la dose maximale recommandée de NRA-TRAMADOL/ACET. La dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la période de temps la plus courte conformément aux objectifs de traitement de chaque patient.

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

Patients atteints d'insuffisance rénale : NRA-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 NRA-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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser NRA-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. NRA-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 NRA-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 NRA-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 NRA-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. Il ne faut pas arrêter brusquement l'administration de NRA-TRAMADOL/ACET (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Dépendance/Tolérance**).

Une fois que le soulagement d'une douleur modérée à sévère est obtenu, on devrait périodiquement essayer de réduire la dose d'opioïde. La diminution de la dose ou l'arrêt total de l'opioïde peut être rendu possible en raison de changements physiologiques ou d'une amélioration de l'état mental du patient. 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**). La réduction graduelle du médicament doit se dérouler sous supervision médicale.

Les patients doivent être informés que la réduction de la dose ou l'arrêt de la prise d'opioïdes diminue leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être repris, il faut commencer par la plus petite dose possible, puis augmenter celle-ci graduellement pour éviter une surdose.

Élimination

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

NRA-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 NRA-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.

NRA-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.

Ingestion accidentelle

L'ingestion accidentelle de tramadol peut entraîner une dépression respiratoire et des crises convulsives en raison d'une surdose de tramadol. Une dépression respiratoire et des crises convulsives ont été signalées chez un enfant ayant avalé un seul comprimé.

Des décès causés par une surdose de tramadol ont également été rapportés.

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 NRA-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 NRA-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'antre 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-hypophysio-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.

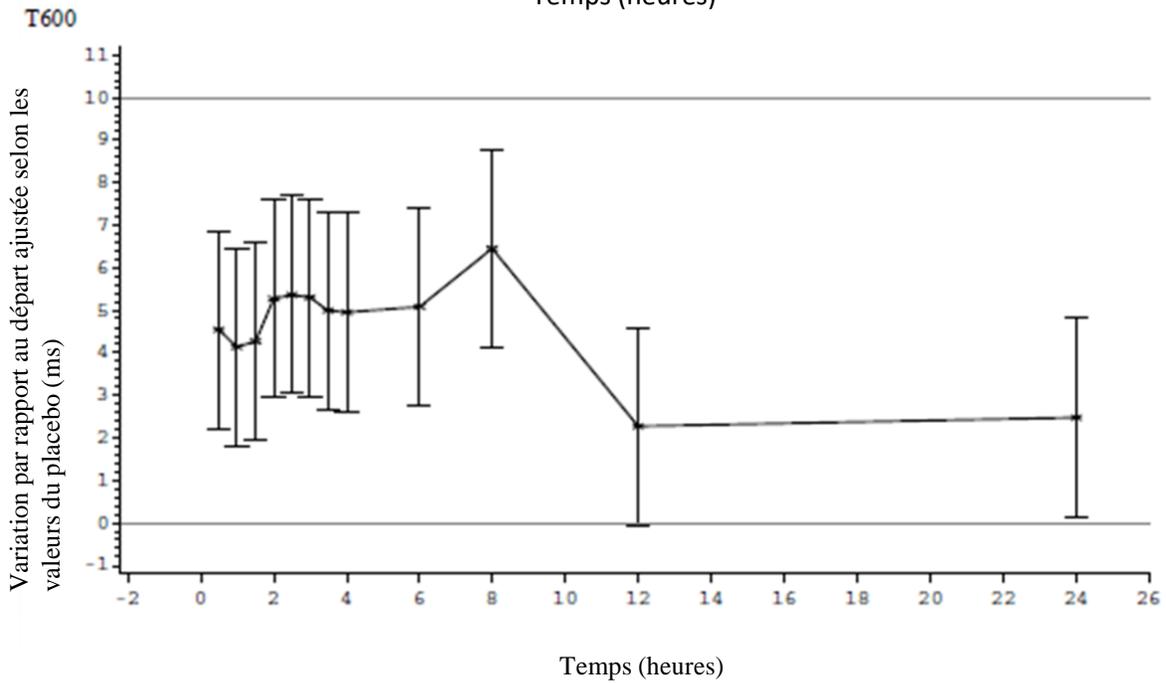
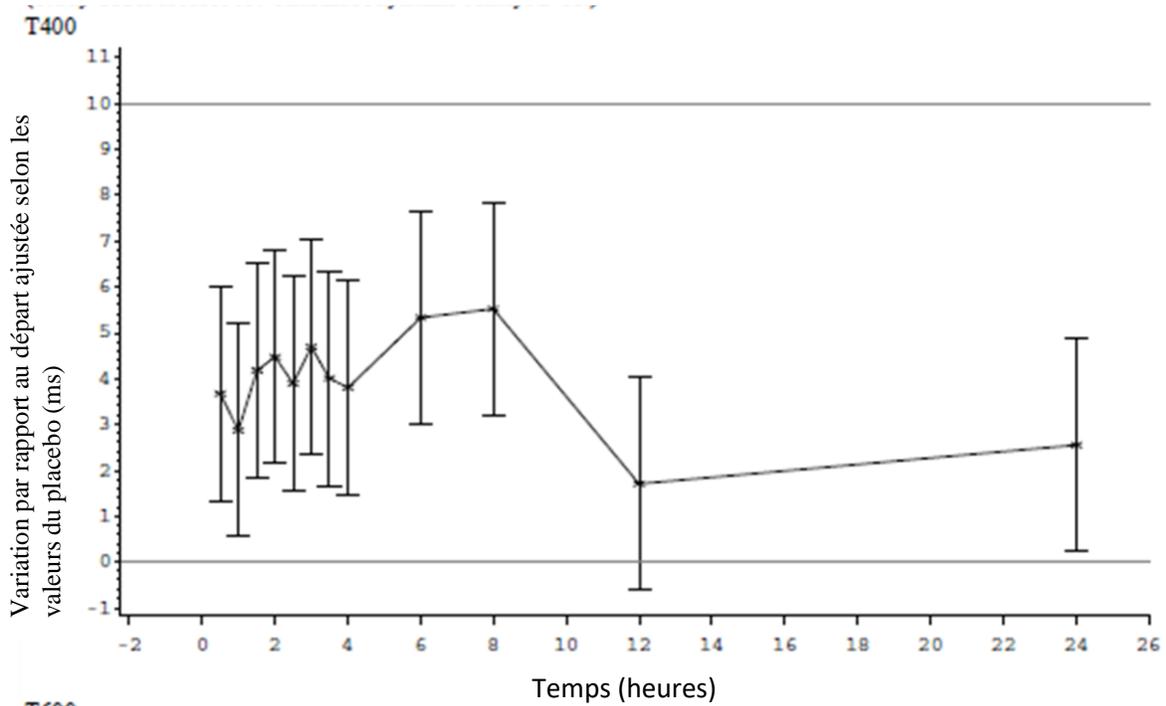
Immune System:

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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) (Intervalle de confiance à 90 %) entre les traitements par le chlorhydrate de tramadol et le placebo (étude TRAMPAI1003 : analyse pharmacodynamique)



T400 (traitement A) : 100 mg de chlorhydrate de tramadol toutes les 6 heures (400 mg/jour) les jours 1 à 3, et une dose unique de 100 mg le jour 4.

T600 (traitement B) : 150 mg de chlorhydrate de tramadol toutes les 6 heures (600 mg/jour) les jours 1 à 3, et une dose unique de 150 mg le jour 4.

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 1.3 : 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 µg/mL. La saturation de la liaison aux protéines plasmatiques ne s'observe qu'à des concentrations en dehors de la gamme posologique utilisée en clinique.

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

Métabolisme

Après administration orale, le tramadol est fortement métabolisé par plusieurs voies, dont le CYP2D6 et le CYP3A4, ainsi que par conjugaison de la substance mère et des métabolites. Environ 30 % de la dose est éliminée dans l'urine sous forme inchangée, alors que 60 % de la dose est éliminée sous forme de métabolites. Les voies métaboliques majeures semblent être la *N*-déméthylation et la *O*-déméthylation ainsi que la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison dans le foie. Le métabolite M1 (*O*-déméthyltramadol) est pharmacologiquement actif dans les modèles animaux.

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

Par ailleurs, certains sujets sont des « métaboliseurs lents » du CYP2D6, et donc du tramadol ou d'autres médicaments (p. ex. débrisoquine, dextrométhorphan et antidépresseurs

tricycliques) (voir **Populations et états pathologiques particuliers, Race**).

Selon une analyse pharmacocinétique de population effectuée sur des données issues des études de phase I chez des sujets en santé, les concentrations de tramadol étaient approximativement 20 % plus élevées et les concentrations de M1 40 % plus faibles chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 que chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6. Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que les inhibiteurs du CYP2D6, comme la fluoxétine et son métabolite la norfluoxétine, l'amitriptyline et la quinidine, inhibent le métabolisme du tramadol à divers degrés. On ne sait pas à quel point ces modifications influent sur l'efficacité et l'innocuité. La coadministration avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et des inhibiteurs de la MAO peut accroître le risque d'événements indésirables, y compris 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 NRA-TRAMADOL/ACET. La pharmacocinétique des comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol 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, Travail, accouchement et allaitement**).

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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol n'ont pas fait l'objet d'études chez des sujets présentant une dysfonction hépatique. Comme le tramadol et l'acétaminophène sont fortement métabolisés dans le foie, l'emploi de NRA-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 d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol 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. NRA-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.

En raison des risques associés à une ingestion accidentelle, à un mésusage ou à un abus, il faut conseiller aux patients de conserver NRA-TRAMADOL/ACET en lieu sûr.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

NRA-TRAMADOL/ACET ne doit jamais être jeté avec les ordures ménagères car les enfants et les animaux domestiques pourraient y avoir accès. I doit être retourné à la pharmacie en vue d'une élimination en bonne et due forme.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition :

NRA-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 ingrédients médicinaux. Les ingrédients non médicinaux sont l'hydroxypropylméthylcellulose, l'oxyde de fer jaune, le stéarate de magnésium, l'amidon de maïs, le polyéthylène glycol, le polysorbate 80, la cellulose en poudre, l'amidon pré-gélatinisé, le glycolate d'amidon sodique et le dioxyde de titane.

Conditionnement :

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

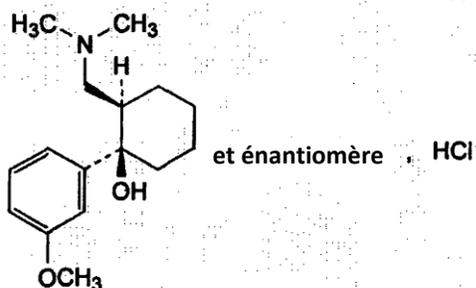
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de tramadol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{25}NO_2 \bullet HCl$ 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.

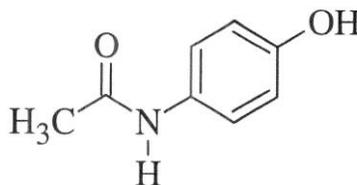
Substance médicamenteuse

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 par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée en insu pour évaluer la bioéquivalence des comprimés NRA-TRAMADOL/ACET (37,5 mg de chlorhydrate de tramadol / 325 mg d'acétaminophène) de Nora Pharma Inc., comparativement aux comprimés PrTramacet* (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 jeun (n=32).

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| <p style="text-align: center;">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 %)</p> | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | À l'étude * | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _{0-t} (ng*h/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} € (h) | 7,35 (18,01) | 7,13 (19,99) | | |

* NRA-TRAMADOL/ACET de Nora Pharma Inc., 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*h/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} [€] (h) | 3,42 (21,88) | 3,39 (29,00) | | |

* NRA-TRAMADOL/ACET de Nora Pharma Inc., 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 de 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.

L'analgésie s'est fait ressentir en moins d'une heure. La durée de l'analgésie a été plus longue avec les 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 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 (\geq

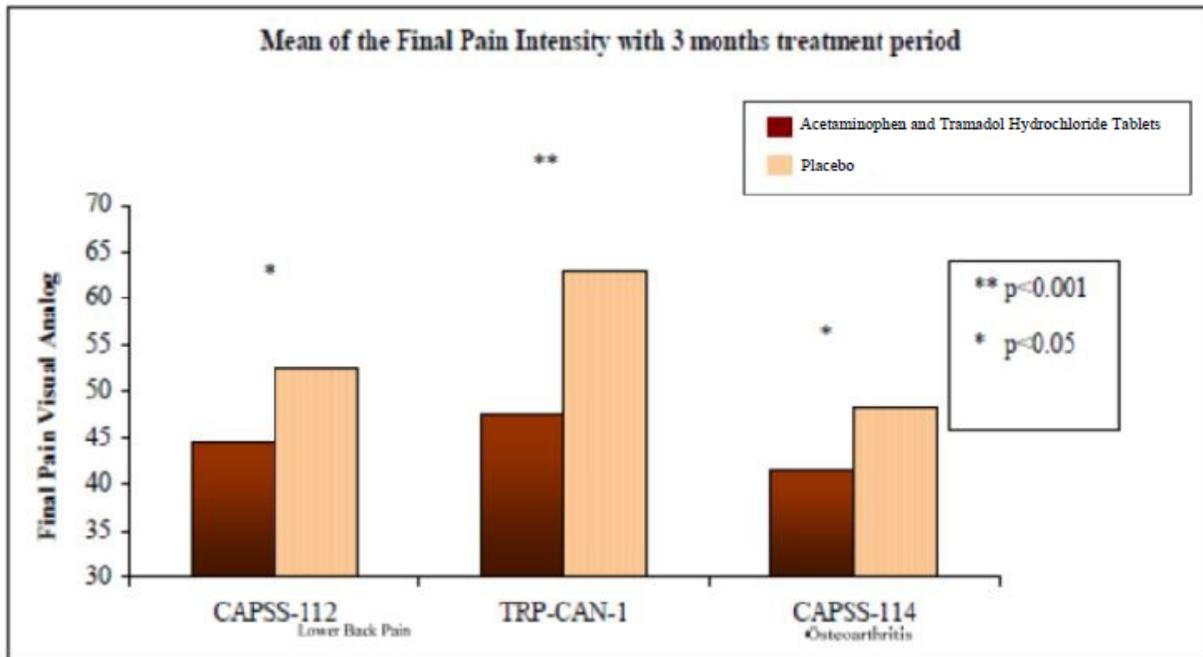
200 mg/jour) ou de rofécoxib (25 mg/jour) sur une période d'au moins 2 semaines. Aucun médicament ou traitement antidouleur autre que le médicament à l'étude ou l'inhibiteur sélectif de la COX-2 n'était permis pendant l'étude. Les sujets traités par comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol 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.

| Numéro de l'étude | Âge moyen (fourchette) | Critères d'évaluation primaires | Test | Comparateur |
|-------------------|------------------------|--|---|--------------|
| | | | d'acétaminophène et de 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 |
| | | | d'acétaminophène et de 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 |
| | | | d'acétaminophène et de 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 |
| | | | d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol p/r au placebo, p = 0,025 | |

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



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Tramadol

Le chlorhydrate de tramadol, ou chlorhydrate de 2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexanol], est un analgésique de synthèse à action centrale. Son action analgésique relèverait d'au moins deux mécanismes complémentaires : une activité agoniste au niveau des récepteurs μ -opioïdes et une faible inhibition du recaptage des monoamines neuronales. Cette double activité est observée dans les études *in vitro* et les modèles non cliniques d'antinociception chez des animaux. Dans les études *in vitro*, la concentration d'inhibition de la fixation aux récepteurs μ -opioïdes natifs chez le rat était non loin de celle de l'inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine ($K_1 = 2,1$ et 1 mcM respectivement). L'affinité du tramadol pour les récepteurs d'opioïdes recombinants ($K_1 = 17$ mcM) était légèrement plus faible chez l'être humain que son affinité pour les récepteurs chez le rat. En plus de son effet analgésique, le tramadol peut occasionner une pléiade de symptômes associés aux opioïdes.

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

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 hématoencéphalique. 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 recapture 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 ^{14}C ont été éliminées dans l'urine 72 à 216 heures après l'administration. La fraction de tramadol inchangée éliminée dans l'urine est plus élevée chez l'être humain (environ 30 % de la dose) que chez les animaux (environ 1 %).

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

Acétaminophène

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Tableau 2.1 Études de toxicité aiguë – Sommaire

| Espèce Souche Âge Poids | Nombre/sexe/ groupe Durée | Voie d'administration | Excipient | Posologie (mg/kg) | Létalité | Résultats |
|---|---------------------------------|-----------------------|--------------------------------|--|--|---|
| Rat 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 % (10ml/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

| 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 | Pas de mortalité | <u>Excipient témoin</u> : ↑salivation (F) |
| | | | | témoin : Methocel à 0,5 % (2 ml/kg) | | <u>15/130,1</u> : ↑salivation (F) |
| | | | | 2) Tramadol- APAP : | | <u>20/173,4</u> : ↑léchage, ↑salivation (M); ↓activité, tremblement fin, ↑vocalisation (F) |
| | | | | 15-130 | | <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) |
| | | | | 20-173 | | <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) |
| 40-347 | | | | | | |
| | | | | 60-520 | | |

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 ↑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), légère ↓ALAT et ASAT et ↑ALP (F) <u>390</u> : ↑salivation, légère ↑ diurèse (M, F); ↑poids du foie (M); légère ↓hématies, ↑VGM, CGMH (M); alopecie, légère ↑kaliémie, 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) |

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

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

Carcinogénicité

Tramadol

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

Acétaminophène

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

Mutagénicité

Tramadol

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

Acétaminophène

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

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

Tératogénicité :

Tramadol

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

Dans les études périnatales et postnatales chez le rat, une toxicité maternelle a été observée chez les rates traitées par des doses de 8 mg/kg ou plus administrées par gavage. Les signes de toxicité comprenaient une réduction du gain pondéral et une baisse de la consommation alimentaire. Ces paramètres ont rebondi au cours de la lactation, ce qui suggère une certaine adaptation aux effets du médicament, bien que les rates traitées aient continué à accuser un retard d'accroissement pondéral par rapport aux témoins durant le reste de l'étude. À des doses 20 mg/kg, l'incidence de signes cliniques, p. ex. exophtalmie et dilatation des pupilles, était plus élevée; l'incidence d'alopecie 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. Tramacet[®] (tablet, 37.5 mg tramadol hydrochloride/325 mg acetaminophen), submission control 232815, Product Monograph, Janssen Inc. (January 22, 2020)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

^NNRA-TRAMADOL/ACET

Comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol, Norme maison.

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez NRA-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.**
- **NRA-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 NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET, à une autre personne. Elle pourrait en mourir si elle en prenait. Si NRA-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 NRA-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 NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET?

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

Comment NRA-TRAMADOL/ACET agit-il?

NRA-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 NRA-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 NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET?

Ingrédients médicinaux : tramadol et acétaminophène

Ingrédients non médicinaux : hydroxylpropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, amidon de maïs, polyéthylène glycol, polysorbate 80, cellulose en poudre, amidon pré-gélatinisé, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.

NRA-TRAMADOL/ACET est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

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

- vous êtes allergique au tramadol, à l'acétaminophène, aux opioïdes ou à tout autre ingrédient de NRA-TRAMADOL/ACET (voir **Quels sont les ingrédients contenus dans NRA-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 (IMAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline)
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir, vous êtes en travail (période qui précède l'accouchement) ou vous allaitez
- vous êtes âgé de moins de 18 ans et vous allez vous faire enlever (ou vous vous êtes récemment fait enlever) les amygdales ou les végétations adénoïdes car il vous arrive fréquemment d'arrêter de respirer pendant votre sommeil
- vous avez moins de 12 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 NRA-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 :

NRA-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.

NRA-TRAMADOL/ACET peut diminuer le taux d'oxygène dans le sang et causer un problème appelé apnée du sommeil (arrêt de la respiration de temps en temps pendant le sommeil). Si vous avez déjà eu une apnée du sommeil ou si une personne de votre entourage a remarqué que vous vous arrêtez de respirer de temps en temps pendant votre sommeil, parlez-en à votre médecin.

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

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important que vous discutiez avec votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie et de la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas NRA-TRAMADOL/ACET pendant la grossesse ou l'allaitement, ou encore pendant le travail et l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transmis à votre bébé par le lait maternel, ou même avant la naissance, alors qu'il se trouve toujours dans l'utérus. NRA-TRAMADOL/ACET peut alors causer des problèmes respiratoires pouvant mettre en danger la vie de votre enfant à naître ou de votre bébé qui allaite.

Adolescents (de 12 à 18 ans) : NRA-TRAMADOL/ACET ne doit pas être utilisé si votre enfant :

- a un surplus de poids (obésité);
- souffre d'apnée obstructive du sommeil (une maladie où la respiration s'arrête et repart pendant le sommeil);
- souffre d'une maladie pulmonaire sévère.

Si votre enfant souffre de l'une de ces affections et prend NRA-TRAMADOL/ACET, son risque de présenter des problèmes respiratoires graves sera plus élevé.

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 NRA-TRAMADOL/ACET. NRA-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.

Trouble des glandes surrénales : Vous pourriez présenter un trouble des glandes surrénales que l'on appelle « insuffisance surrénalienne ». Dans un tel cas, les glandes surrénales produisent des quantités insuffisantes de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter des symptômes tels que :

- nausées, vomissements
- fatigue, faiblesse ou étourdissements
- diminution de l'appétit

Une atteinte des glandes surrénales est plus probable si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin peut vous faire subir des examens, vous prescrire un autre médicament et cesser graduellement l'administration de NRA-TRAMADOL/ACET.

Syndrome sérotoninergique : NRA-TRAMADOL/ACET peut causer un syndrome sérotoninergique, une réaction rare mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut modifier de façon importante le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Un syndrome sérotoninergique pourrait se manifester si vous prenez NRA-TRAMADOL/ACET en association avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements;
- secousses, tremblements ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de la coordination ;
- rythme cardiaque rapide, changement dans la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changement d'humeur, inconscience et coma.

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles. Elle peut également être associée à une baisse de la libido (désir sexuel), à une dysfonction érectile ou à une infertilité.

Vous devrez prendre les précautions suivantes pendant votre traitement par NRA-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 NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET. Cela peut entraîner les effets suivants :
 - somnolence
 - respiration anormalement lente ou faible
 - effets indésirables graves ou
 - surdose mortelle
- Autres analgésiques opioïdes (utilisés pour traiter la douleur)
- Anesthésiques généraux (utilisés au cours d'une intervention chirurgicale)
- Benzodiazépines (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) (p. ex. paroxétine), 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 bupropion, la fluoxétine, le lithium, la mirtazapine, le millepertuis commun et la trazodone.
- Ne pas prendre NRA-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 (p. ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline).
- Médicaments utilisés pour traiter un trouble mental ou émotionnel grave (la schizophrénie, par exemple)
- Antihistaminiques (utilisés pour traiter les allergies)
- Antiémétiques (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) p. ex. ritonavir

- Antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques) p. ex. kétoconazole
- Antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes) p. ex. érythromycine, rifampine, linézolide
- Certains médicaments pour le cœur (par exemple les bêtabloquants)
- Triptans utilisés contre les migraines
- Médicaments contenant du tryptophane
- Carbamazépine, utilisée pour traiter l'épilepsie et certains types de douleur
- Phénytoïne, utilisée pour traiter les crises convulsives
- Quinidine, utilisée pour traiter certains troubles cardiaques (antiarythmiques)
- Digoxine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque
- 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 NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET en comprimé.

Vous pouvez prendre vos comprimés NRA-TRAMADOL/ACET avec ou sans aliments. Ne prenez pas plus que la dose recommandée de NRA-TRAMADOL/ACET. La dose efficace la plus faible doit être prise pendant la période de temps la plus courte.

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 de NRA-TRAMADOL/ACET. N'utilisez NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET, consultez votre médecin immédiatement.

Arrêt de votre médicament

Si vous prenez NRA-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 incommodes, 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 inexplicquée
- faiblesse
- bâillements

En réduisant ou en cessant la prise d'opioïdes, vous serez moins tolérant à ces médicaments. Si vous recommencez un traitement il faudra le faire à la dose la plus faible. Si vous recommencez à prendre NRA-TRAMADOL/ACET à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter graduellement le traitement, vous pourriez subir une surdose.

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

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

N'obtenez une ordonnance de ce médicament que du médecin responsable de votre traitement. Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances de tout autre médecin, sauf si la responsabilité de la prise ne charge de votre douleur est transférée à un autre médecin.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de NRA-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.

Avaler accidentellement des comprimés NRA-TRAMADOL/ACET, en particulier chez les enfants, peut entraîner des difficultés respiratoires avec une respiration ralentie ou superficielle et/ou des crises convulsives. Des décès ont été signalés.

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 NRA-TRAMADOL/ACET?

Lorsque vous prenez NRA-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 NRA-TRAMADOL/ACET. NRA-TRAMADOL/ACET.

La prise de NRA-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 secondaire graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | 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. | ✓ | | |
| Toxicité sérotoninergique : une réaction pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (>38 °C), ou une rigidité musculaire. | | | ✓ |
| 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) : | | | ✓ |

| Effets secondaire graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | 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 | |
| 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 de 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) 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.

Conservation :

Conserver les comprimés NRA-TRAMADOL/ACET à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

N'utilisez pas les comprimés NRA-TRAMADOL/ACET après la date de péremption. Tout médicament périmé devrait être retourné à votre pharmacie.

Les comprimés NRA-TRAMADOL/ACET inutilisés ou périmés doivent être conservés en lieu sûr afin de prévenir le vol, la mauvaise utilisation ou une exposition accidentelle. Ce médicament peut nuire à toute personne qui le prendrait par accident ou de manière intentionnelle sans avoir d'ordonnance.

Gardez NRA-TRAMADOL/ACET hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Élimination :

NRA-TRAMADOL/ACET ne doit jamais être jeté à la poubelle, car les enfants et les animaux de compagnie pourraient le trouver. Les comprimés doivent être retournés à une pharmacie pour qu'ils soient éliminés convenablement.

Pour en savoir plus sur NRA-TRAMADOL/ACET :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donneesproduitspharmaceutiques.html>), sur le site du fabricant (www.norapharma.ca), ou encore, en composant le 1-888-270-9874.

Ce dépliant a été rédigé par
Nora Pharma Inc.
1565 boul. Lionel-Boulet,
Varenes, QC, J3X 1P7

Dernière révision : le 27 avril 2022