

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^NAPO-TRAMADOL/ACET

chlorhydrate de tramadol/acétaminophène USP

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

Analgésique opioïde et à action centrale

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date de révision:
14 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 266547

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	20
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	33
SURDOSAGE.....	36
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	45
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	45
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	45
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	46
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	46
ÉTUDES CLINIQUES	47
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	51
TOXICOLOGIE.....	54
MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	63
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	64

N APO-TRAMADOL/ACET

chlorhydrate de tramadol/acétaminophène USP

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
orale	comprimés de chlorhydrate de tramadol à 37,5 mg et d'acétaminophène à 325 mg	acide stéarique, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et povidone.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes :

APO-TRAMADOL/ACET (chlorhydrate de tramadol et acétaminophène) est indiqué dans le soulagement de la douleur d'intensité modérée ou modérément grave.

Chlorhydrate de tramadol et acétaminophène n'a pas été évalué de façon systématique au-delà de 12 semaines lors d'études cliniques contrôlées. Par conséquent, le médecin qui opte pour un traitement prolongé par APO-TRAMADOL/ACET doit réévaluer à intervalles réguliers l'utilité au long cours du traitement chez le 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. APO-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 du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'administration de ce produit n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

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

- 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.
- Les patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. obstruction intestinale, sténose) ou toute maladie ou affection qui nuit au transit intestinal (p. ex. iléus de tout type);
- Patients chez qui un abdomen aigu est soupçonné (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguë).
- Les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et/ou Child-Pugh de classe C).
- Patients ayant une douleur légère qui peut être soulagée par d'autres analgésiques.
- Les patients atteints d'asthme aigu ou d'une autre affection obstruant les voies respiratoires ou à ceux qui sont en état de mal asthmatique;
- Les patients présentant une dépression respiratoire aiguë, ayant des taux sanguins élevés en dioxyde de carbone ou présentant un coeur pulmonaire;
- Patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs.
- Les patients présentant une dépression grave 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).
- Les femmes qui allaitent ou qui sont femmes enceintes, pendant le travail et l'accouchement.
- Toutes les situations où les opioïdes sont contre-indiqués, y compris en cas d'intoxication aiguë par l'une des substances suivantes : alcool, hypnotiques, analgésiques à action centrale, opioïdes ou psychotropes. Chlorhydrate de tramadol/acétaminophène 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 amygdalectomie 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 préparations d'opioïdes à libération immédiate, APO-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

APO-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'APO-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). APO-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 d'APO-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 APO-TRAMADOL/ACET ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés APO-TRAMADOL/ACET doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre APO-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 d'APO-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 d'APO-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 d'APO-TRAMADOL/ACET doit être évitée, car elle peut aboutir à des effets additifs dangereux et ainsi causer des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hépatotoxicité

APO-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 d'APO-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 APO-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. APO-TRAMADOL/ACET doit être conservé dans un lieu sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

APO-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 APO-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 signalées chez des sujets recevant du tramadol à des doses se situant dans l'intervalle posologique recommandé. Les cas signalés spontanément après la commercialisation du produit indiquent qu'il existe un risque accru de crises convulsives lorsque les doses de tramadol dépassent la dose maximale recommandée (voir **Effets neurologiques** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamentmédicament**).

L'administration concomitante de tramadol augmente le risque de crises convulsives chez les patients qui prennent les médicaments suivants :

- médicaments sérotoninergiques comprenant des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS antidépresseurs ou anorexigènes) ou inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN);
- antidépresseurs tricycliques (p. ex. imipramine et amitriptyline) et autres composés tricycliques (p. ex., cyclobenzaprine, prométhazine, etc.);
- opioïdes.

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

- inhibiteurs de la monoamine-oxidase (IMAO) (voir **CONTRE-INDICATIONS**);
- neuroleptiques;
- autres médicaments qui abaissent le seuil de convulsion.

Le risque de crises convulsives peut également augmenter chez les personnes atteintes d'épilepsie ou présentant des antécédents de crises convulsives ou un risque connu de crises convulsives (par ex., traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage d'alcool et de drogues, infections du SNC). L'administration de naloxone en cas de surdosage par le tramadol peut accroître le risque de crises convulsives (voir **SURDOSAGE, Traitement**).

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques graves et, rarement, d'issue fatale ont été signalées chez des patients recevant le tramadol. Ces réactions peu fréquentes surviennent le plus souvent après la première dose. On a également relevé d'autres réactions allergiques, dont les suivantes : prurit, urticaire, bronchospasmes, angio-œdème, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et syndrome de Stevens-Johnson. Les patients qui ont des antécédents de réactions anaphylactiques à la codéine ou à d'autres opioïdes peuvent être exposés à un risque accru de telles réactions et ne doivent donc pas prendre APO-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 APO-TRAMADOL/ACET et d'obtenir des soins médicaux s'ils manifestent ces symptômes. Ne pas prescrire APO-TRAMADOL/ACET aux patients qui sont allergiques à l'acétaminophène.

Abus et mauvaise utilisation

Comme tous les opioïdes, APO-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, APO-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'APO-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.

APO-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.

Dépendance/Tolérance

Comme avec les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent apparaître à la suite d'une administration répétée d'APO-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 ≤ 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 voie orale 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 foetotoxique 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 foetotoxiques se sont traduits par une réduction du poids des foetus 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 d'APO-TRAMADOL/ACET.

L'utilisation d'APO-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 supratherapeutique 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 ms (IC à 90 % : 3,2 à 7,8) dans le groupe de traitement à 400 mg/jour et de 6,5 ms (IC à 90 % : 4,1 à 8,8) dans le groupe de traitement à 600 mg/jour. Dans les deux groupes de traitement, l'allongement de l'intervalle QT ne dépassait pas le seuil des 10 ms (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**). Après la mise sur le marché des produits contenant du tramadol, on a signalé de rares cas d'allongement de l'intervalle QT chez des patients en surdose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Autres événements indésirables cliniquement pertinents rapportés avec le tramadol dans le cadre d'essais cliniques ou depuis la commercialisation; 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 d'APO-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

APO-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 APO-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'APO-TRAMADOL/ACET et à un traitement approprié (p. ex. une restriction liquidienne). Durant le traitement par APO-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 tramadol et d'acétaminophène 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 de tramadol et d'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 APO-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 anti-émétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une profonde sédation, le coma ou la mort pourraient en résulter.

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

Informez à la fois les patients et les aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque APO-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**).

APO-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**).

Hyperalgésie induite par les opioïdes : l'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est une réaction paradoxale à un opioïde se traduisant par une perception accrue de la douleur malgré une exposition stable, voire augmentée à cet opioïde. L'HIO est différente de la tolérance, qui nécessite des doses d'opioïdes plus élevées pour obtenir le même effet analgésique ou pour traiter une douleur récurrente. Sur le plan clinique, l'HIO peut être associée à des doses élevées d'opioïdes, à un traitement opioïde à long terme ou à une utilisation d'opioïdes en peropératoire. L'HIO peut se manifester par une augmentation inexplicite de la douleur, par une douleur plus diffuse qu'auparavant ou par une douleur causée par des stimuli ordinaires, c'est-à-dire non douloureux (allodynie), en l'absence de progression de la maladie. Lorsqu'un diagnostic d'HIO est soupçonné, la dose d'opioïde doit être diminuée ou arrêtée progressivement s'il est possible de le faire. Il est raisonnable d'envisager une rotation des opioïdes ou l'utilisation d'une stratégie thérapeutique sans recours aux opioïdes pour le soulagement de la douleur. À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement bien établi de l'HIO.

Considérations périopératoires

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

APO-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 dépresseurs du SNC, notamment d'autres opioïdes, la phénothiazine, un sédatif hypnotique, et l'alcool.

Effets respiratoires

Dépression respiratoire : APO-TRAMADOL/ACET doit être administré avec prudence chez les patients qui courent un risque de dépression respiratoire, y compris les patients dont la réserve respiratoire est substantiellement réduite, ou qui présentent une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques d'APO-TRAMADOL/ACET peuvent diminuer la pulsion respiratoire au point de causer l'apnée. Dans de tels cas, l'emploi d'analgésiques non opioïdes doit être envisagé.

Lorsque des doses importantes de tramadol sont administrées conjointement à des anesthésiques ou de l'alcool, une dépression respiratoire peut en résulter. Une dépression respiratoire doit être traitée comme un surdosage. Si l'administration de naloxone s'avère nécessaire, la prudence est de rigueur, car la naloxone peut déclencher des crises convulsives (voir **Risque de crises convulsives** et **SURDOSAGE, Tramadol**).

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 d'APO-TRAMADOL/ACET, 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 APO-TRAMADOL/ACET et à la suite d'une augmentation de la dose. Durant le traitement par APO-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 d'APO-TRAMADOL/ACET sont nécessaires afin de réduire le risque de dépression respiratoire. Dans le cas du passage d'un autre opioïde à APO-TRAMADOL/ACET, la surestimation de la dose d'APO-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 pré-existante. 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 d'APO-TRAMADOL/ACET et d'un IMAO est contre-indiquée (voir CONTREINDICATIONS).

La coadministration de tramadol et d'un IMAO a entraîné une surmortalité au cours des études chez l'animal. La coadministration de tramadol et d'un 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, le 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 une 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 d'APO-TRAMADOL/ACET. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles d'APO-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 d'APO-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, APO-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 APO-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 APO-TRAMADOL/ACET aux patients ayant des tendances suicidaires ou toxicomanes.

APO-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 (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET). Il est important de reconnaître les premiers symptômes de ces réactions et de réagir promptement. Ces réactions peuvent survenir sans aucun prodrome et se manifester par une réaction cutanée grave. Il faut expliquer aux patients les signes d'une réaction cutanée grave. L'utilisation du médicament doit être cessée dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

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 myxoedème, 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, Térogénicité**). Toutefois, comme aucune étude n'a été menée chez l'humain, et comme le tramadol et l'acétaminophène traversent la barrière placentaire, APO-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 :

APO-TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir **CONTREINDICATIONS**). 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 mcg de tramadol (0,1 % de la dose chez la mère) et de 27 mcg 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 APO-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. Par conséquent, l'utilisation de tramadol par la mère peut entraîner des événements indésirables graves, y compris la mort, chez un bébé allaité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets respiratoires**).

Comme les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, APO-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 APO-TRAMADOL/ACET dans cette population.

Enfants (< 18 ans) :

L'utilisation d'APO-TRAMADOL/ACET est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans (voir **CONTRE-INDICATIONS**). L'innocuité et l'efficacité d'APO-TRAMADOL/ACET n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'emploi d'APO-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 d'APO-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 APO-TRAMADOL/ACET chez des adolescents (12 à 18 ans) qui présentent d'autres facteurs de risque pouvant augmenter leur sensibilité aux effets dépressifs 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.

Personnes âgées (> 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

APO-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.

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

Patients atteints d'insuffisance rénale

Tramadol et d'acétaminophène 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.

Tramadol et d'acétaminophène n'a pas été évalué chez des patients dont la fonction rénale était altérée. L'expérience avec le tramadol indique qu'une dysfonction rénale réduit la vitesse et le degré d'élimination du tramadol et de son métabolite actif, M1 (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 chlorhydrate de tramadol et acétaminophène sont semblables à ceux des autres analgésiques opioïdes, et sont le prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux dangers liés aux opioïdes comprennent : dépression respiratoire et dépression du système nerveux central et à un degré moindre, dépression circulatoire, arrêt respiratoire, état de choc et arrêt cardiaque.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés de chlorhydrate de tramadol et acétaminophène sont les céphalées, les étourdissements, les nausées, la constipation et la somnolence comme le montre le Tableau 1.1.

Effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, la fréquence des effets indésirables signalée pourrait ne pas refléter celle observée en pratique clinique et ne devrait pas être comparée aux fréquences notées lors d'études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament, tirés d'études cliniques, s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables reliés au médicament et pour en estimer la fréquence.

Le chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, sous forme de comprimés, a été administré à 1 597 sujets pendant la phase à double insu ou la phase de prolongation ouverte d'études portant sur la douleur chronique non cancéreuse. Lors de ces études, 539 sujets étaient âgés de 65 ans ou plus. Les effets indésirables signalés le plus souvent touchaient le système nerveux central et l'appareil gastro-intestinal. Ces effets sont couramment associés à d'autres médicaments dotés d'une activité agoniste opioïde.

Tableau 1.1 Effets indésirables survenus au cours du traitement par tramadol/acétaminophène chez au moins 2 % des patients présentant une douleur chronique^a et à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo

Appareil ou système Effets indésirables	Tramadol/ acétaminophène (N = 481) %	Placebo (N = 479) %
Organisme entier		
Fatigue	7	2
Bouffées vasomotrices	2	0
Symptômes pseudo-grippaux	3	2
Appareil cardiovasculaire		
Hypertension	3	1
Affections des systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalées	15	10
Étourdissements	11	4
Hypoesthésie	2	0
Appareil gastro-intestinal		
Nausées	18	5
Constipation	16	5
Xérostomie	8	1
Vomissements	5	1
Douleurs abdominales	5	4
Diarrhée	5	3
Troubles psychiatriques		
Somnolence	14	2
Insomnie	5	1
Anorexie	4	1

Appareil ou système Effets indésirables	Tramadol/ acétaminophène (N = 481) %	Placebo (N = 479) %
Nervosité	2	0
Peau et phanères		
Prurit	6	1
Diaphorèse	4	0
Éruption cutanée	3	1

^a Lors d'études contrôlées par placebo, d'une durée de 3 mois.

Fréquence d'au moins 1 % – Lien de cause à effet possible ou certain

Voici la liste des effets indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence d'au moins 1 %, dans le cadre des 18 études cliniques regroupées portant sur la douleur aiguë et chronique réunissant 2 836 sujets ayant reçu l'association chlorhydrate de tramadol/acétaminophène.

Organisme entier :	asthénie, fatigue, bouffées vasomotrices
Systèmes nerveux central et périphérique :	étourdissements, céphalées, tremblements
Appareil gastro-intestinal :	douleurs abdominales, constipation, diarrhée, dyspepsie, flatulence, xérostomie, nausées, vomissements
Troubles psychiatriques :	anorexie, anxiété, confusion, euphorie, insomnie, nervosité, somnolence
Peau et phanères :	prurit, éruption cutanée, diaphorèse

Les effets indésirables survenus le plus fréquemment pendant le traitement (fréquence ≥ 5 %) ont été les suivants : nausées (14 %), étourdissements (10 %), somnolence (9 %), constipation (8 %), vomissements (5 %) et céphalées (5 %). Ces données corroborent celles 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 déprimeur 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 chlorhydrate de tramadol et acétaminophène, qu'ils soient liés ou non à au tramadol et à l'acétaminophène.

Effets indésirables peu courants du médicament observés lors des essais cliniques (< 1 %)

Voici la liste des effets indésirables pertinents sur le plan clinique survenus à une fréquence inférieure à 1 % au cours des études cliniques sur l'association tramadol/acétaminophène.

Organisme entier :	douleurs thoraciques, frissons, syncope, syndrome de sevrage, réactions allergiques
Appareil cardiovasculaire :	hypertension, aggravation de l'hypertension, hypotension, œdème déclive
Systèmes nerveux central et périphérique :	ataxie, convulsions, hypertonie, migraine, exacerbation de la migraine, contraction musculaire involontaire, paresthésie, stupeur, vertige
Appareil gastro-intestinal :	dysphagie, méléna, œdème de la langue
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	acouphènes
Rythme et fréquence cardiaques :	arythmie, palpitation, tachycardie
Foie et appareil biliaire :	dysfonctionnement hépatique, hausse du taux d'ALT, hausse du taux d'AST
Métabolisme et nutrition :	perte pondérale, hypoglycémie, hausse du taux de phosphatase alcaline, gain pondéral

Appareil locomoteur :	arthralgie
Plaquettes, saignement et coagulation : purpura	prolongation du temps de coagulation,
Troubles psychiatriques :	amnésie, dépersonnalisation, dépression, abus de drogues, labilité émotionnelle, hallucination, impuissance, cauchemars, anomalie de la pensée
Hématies :	anémie
Appareil respiratoire :	dyspnée, bronchospasme
Peau et phanères :	dermatite, éruption cutanée érythémateuse
Appareil urinaire :	albuminurie, troubles mictionnels, oligurie, rétention urinaire
Yeux :	vision anormale
Leucocytes et système réticulo-endothélial :	granulocytopenie et leucocytose

Autres effets indésirables du chlorhydrate de tramadol signalés lors des études cliniques ou après la commercialisation du produit et pertinents sur le plan clinique

Les autres effets indésirables ayant été signalés lors d'un traitement par des produits contenant du tramadol, pour lesquels un lien de cause à effet n'a pas été établi, sont les suivants : vasodilatation, hypotension orthostatique, ischémie myocardique, œdème pulmonaire, réactions allergiques (anaphylaxie, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell), dysfonctionnement cognitif, difficultés de concentration, tendances suicidaires, hépatite, insuffisance hépatique, détérioration de l'asthme et hémorragies gastro-intestinales. Les anomalies des résultats des épreuves 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.

On a signalé un syndrome sérotoninergique (modifications de l'état mental, hyperréflexie, fièvre, frissons, tremblements, agitation, diaphorèse, crises convulsives et coma) lorsque le tramadol a été administré en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques comme des ISRS et des IMAO.

Les rapports reçus depuis la commercialisation portant sur l'utilisation de produits contenant du tramadol font état, dans de rares cas, de délirium, de myosis, de mydriase et de troubles de l'élocution et, dans de très rares cas, de perturbations des mouvements, comme la dyskinésie ou la dystonie. 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 tachycardia ventriculaire.

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

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.

Hallucinations : des hallucinations visuelles et auditives ont été signalées à des doses thérapeutiques de tramadol après la commercialisation du produit; les cas étaient plus fréquents chez les patients âgés que chez les jeunes patients. Ceci est cohérent avec les facteurs de risque potentiels de polymédication, d'insuffisance hépatique et rénale et de comorbidités plus fréquents chez les patients âgés.

Autres effets indésirables de l'acétaminophène, signalés lors des études cliniques ou après la commercialisation du produit et pertinents sur le plan clinique

Les réactions allergiques (surtout des éruptions cutanées) ou d'hypersensibilité secondaires à l'administration de l'acétaminophène sont rares et sont généralement maîtrisées par l'abandon du médicament et, au besoin, par un traitement symptomatique. Plusieurs rapports ont laissé supposer que l'acétaminophène pourrait entraîner une hypoprothrombinémie s'il est administré en concomitance avec des substances apparentées à la warfarine. Lors d'autres études, le temps de prothrombine 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 APO-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 d'APO-TRAMADOL/ACET (chlorhydrate de tramadol et acétaminophène) 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 d'APO-TRAMADOL/ACET 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 causer une dépression respiratoire potentiellement fatale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, <u>Pharmacocinétique</u>).</p>

Inhibiteurs du CYP2D6	
<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 d'APO-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 d'APO-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 convulsives, syndrome sérotoninergique et allongement de l'intervalle QTc pouvant entraîner des arythmies cardiaques.</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 d'APO-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 de 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 d'APO-TRAMADOL/ACET a été atteinte.</p> <p>En cas d'arrêt d'un traitement par un inhibiteur du CYP3A4, il faut</p>

Inhibiteurs du CYP2D6	
	envisager d'augmenter la dose d'APO-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.
<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 d'APO-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 d'APO-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 d'APO-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. Etant donné que la carbamazépine augmente le métabolisme du tramadol et en raison du risque de crises convulsives associé au tramadol, l'administration concomitante d'APO-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

Inhibiteurs du CYP2D6	
<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 musculaires, 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 d'APO-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 APO-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 APO-TRAMADOL/ACET.

Inhibiteurs du CYP2D6	
<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 d'APO-TRAMADOL/ACET et d'un IMAO ou l'utilisation d'APO-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 APO-TRAMADOL/ACET chez les patients sous IMAO ou qui étaient sous IMAO au cours des 14 derniers jours.
<i>Exemples</i>	Phénelzine, tranlycypromine, linézolide
Warfarine	
<i>Signification clinique</i>	Comme médicalement approprié, il faut évaluer périodiquement le temps de Quick lorsque APO-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. Il y a eu plusieurs rapports qui suggéraient que l'acétaminophène pouvait induire une hypoprothrombinémie lorsqu'il était administré avec des substances apparentées à la warfarine.
<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.
Floxacilline	

Inhibiteurs du CYP2D6	
<i>Mécanisme</i>	Effet pharmacodynamique additif ou synergique
<i>Incidence clinique :</i>	On a signalé une acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) causée par l'acide L-pyroglutamique (5-oxoproline) lors de l'utilisation concomitante de doses thérapeutiques d'acétaminophène et de floxacilline. Les patients présentant le plus de risques sont les personnes âgées, les femmes et les personnes atteintes d'une maladie sous-jacente, comme la septicémie, l'anomalie de la fonction rénale et la malnutrition. L'état de la plupart des patients s'améliore après l'arrêt d'un ou des deux médicaments.
<i>Intervention :</i>	Il faut faire preuve de prudence lorsque la floxacilline est utilisée en concomitance avec de l'acétaminophène. Si une administration concomitante est nécessaire, une surveillance étroite est recommandée afin de détecter l'apparition de troubles acido-basiques, à savoir l'AMTAE, y compris le dépistage du 5-oxoproline urinaire. Si l'on soupçonne une AMTAE, il faut cesser le traitement par APO-TRAMADOL/ACET ou la floxacilline.
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 patient pour déceler l'apparition de signes de toxicité par la digoxine et traiter au besoin.

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

On doit éviter l'emploi concomitant de chlorhydrate de tramadol et acétaminophène 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 cidessous. 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, dronedarone)
- antiarythmiques de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone)
- antipsychotiques (e.g., 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 β 2-adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol)

Médicaments qui affectent les électrolytes

L'utilisation d'APO-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 depuis la commercialisation; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**).

Interactions médicament-aliments

Lors de l'administration du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène avec des aliments, l'atteinte de la concentration plasmatique maximale du tramadol a été retardée d'environ 35 minutes et celle de l'acétaminophène, de presque 60 minutes. Cependant, ni la concentration plasmatique maximale ni le degré d'absorption de l'une ou l'autre des substances n'ont été modifiés. La signification clinique de cette différence est inconnue.

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

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

APO-TRAMADOL/ACET doit être avalé entier. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre APO-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 APO-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. Le risque de chaque patient doit être évalué avant de prescrire APO-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 d'APO-TRAMADOL/ACET (voir Posologie recommandée et ajustement posologique ci-dessous).

Considérations posologiques

Les comprimés APO-TRAMADOL/ACET ne doivent être utilisés pendant la période post-opératoire 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 d'APO-TRAMADOL/ACET n'est pas indiquée.

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

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

Ne pas dépasser la dose maximale recommandée d'APO-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, Respiratoire**; **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**).

Posologie recommandée et adaptation posologique

Adultes

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

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

Patients atteints d'insuffisance rénale : APO-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 co-administrés avec d'autres agents pouvant causer une dépression respiratoire. Le traitement par APO-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 du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'administration de ce produit n'est pas recommandée chez les patients âgés 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. APO-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 APO-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 APO-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 APO-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 inexplicée, faiblesse et bâillements. Il ne faut pas arrêter brusquement l'administration d'APO-TRAMADOL/ACET (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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

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

APO-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 APO-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 avec le centre antipoison de votre région.

APO-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 potentielles d'une surdose sont la dépression respiratoire, le syndrome sérotoninergique, l'hyponatrémie, la léthargie, le coma, les convulsions, la leucoencéphalopathie toxique, la eucoencéphalopathie post-hypoxique retardée, un arrêt cardiaque et le décès. Par ailleurs, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés pendant un surdosage.

Des décès ont été signalés après la commercialisation, en rapport avec un surdosage intentionnel ou accidentel. Les symptômes initiaux du surdosage par le tramadol peuvent inclure une dépression respiratoire et/ou des crises convulsives. Dans le traitement du surdosage, il faut avant tout maintenir une ventilation suffisante tout en instituant un traitement de soutien 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 les 24 heures, sont les suivants : irritabilité gastro-intestinale, anorexie, nausées, vomissements, malaise, pâleur et diaphorèse. Les signes cliniques et biologiques d'hépatotoxicité peuvent mettre de 48 à 72 heures à se manifester. Si on soupçonne un surdosage, consulter un service d'urgence immédiatement afin 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 chlorhydrate de tramadol/acétaminophène peut occasionner un surdosage polymédicamenteux menaçant le pronostic vital; il est recommandé de consulter un centre antipoison régional. L'estomac doit être vidé sans délai, et dans les cas d'intoxication grave, il est nécessaire de mettre en place des mesures de soutien vigoureuses.

Lors du traitement d'un surdosage par le chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, il faut avant tout maintenir une ventilation adéquate tout en instaurant 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.

Bien que la naloxone neutralise certains, mais pas tous les symptômes, elle 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 opioïde μ . Chez 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. Dans plusieurs tests menés sur les animaux, l'analgésie induite par le tramadol n'est que partiellement neutralisée par la naloxone, un antagoniste des opioïdes. La contribution relative du tramadol et du métabolite M1 à l'analgésie chez l'être humain varie en fonction de la concentration plasmatique de chaque composé (voir **Pharmacocinétique**).

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 de façon indépendante au profil analgésique global du tramadol.

Hormis son effet analgésique, le tramadol peut entraîner une pléiade de symptômes similaires à ceux des opioïdes (étourdissements, somnolence, nausées, constipation, transpiration, prurit). Contrairement à la morphine, le tramadol ne semble pas causer la libération d’histamine. Aux doses thérapeutiques, le tramadol n’exerce aucun effet sur la fréquence cardiaque, la fonction ventriculaire gauche ou l’index cardiaque. Des cas d’hypotension orthostatique ont été observés.

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.

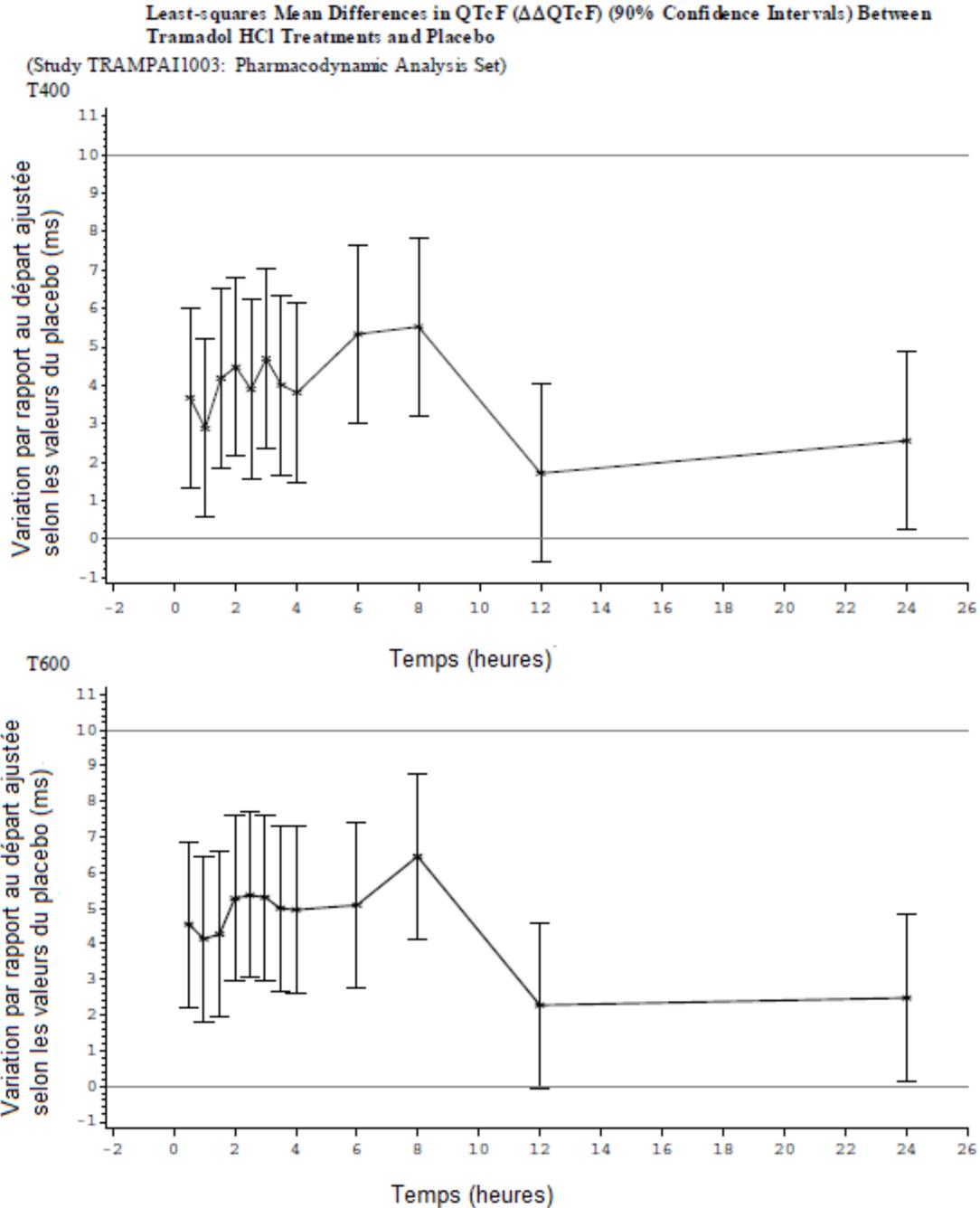
Système endocrinien

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.

Système immunitaire

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'APO-TRAMADOL/ACET (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 depuis la commercialisation; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments allongeant l'intervalle QTc; POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique; SURDOSAGE).**



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 et les deux énantiomères tant du tramadol que du M1 sont décelés dans la circulation. Les paramètres pharmacocinétiques du tramadol et de l'acétaminophène dans le plasma, après la prise 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 (É.-T.) des deux énantiomères du tramadol et du métabolite M1 ainsi que de l'acétaminophène, après l'administration par voie orale, chez des volontaires, d'une seule dose sous forme de 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)

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

Une étude de pharmacocinétique portant sur une seule dose de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène administrée à des volontaires a montré l'absence d'interactions médicamenteuses entre le tramadol et l'acétaminophène. Cependant, après l'administration de plusieurs doses par voie orale, la biodisponibilité du tramadol et du métabolite M1, à l'état d'équilibre, était plus faible après l'administration des comprimés en association qu'après l'administration du tramadol seul. On a observé une diminution de l'ASC de 14 % pour le tramadol(+), de 10,4 % pour le tramadol(-), de 11,9 % pour le métabolite M1(+) et de 24,2 % pour le métabolite M1(-). La cause de cette réduction n'est pas claire. Après l'administration d'une seule dose ou de plusieurs doses de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, aucune variation significative de la pharmacocinétique de l'acétaminophène n'a été observée par rapport à celle de l'acétaminophène seul.

Absorption

La biodisponibilité absolue du tramadol à partir des comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène n'a pas été déterminée. Le chlorhydrate de tramadol a une biodisponibilité absolue moyenne d'environ 75 % après l'administration par voie orale d'une

seule dose de 100 mg de chlorhydrate de tramadol, sous forme de comprimés. Après la prise de deux comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, la concentration plasmatique maximale moyenne du tramadol racémique est atteinte après environ deux heures et celle du M1 racémique, après environ trois heures.

La concentration plasmatique maximale de l'acétaminophène est atteinte après une heure et n'est pas influencée par l'administration concomitante de tramadol. Après l'administration orale de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, l'absorption de l'acétaminophène a lieu principalement dans l'intestin grêle.

Effets des aliments

Lors de l'administration du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène avec des aliments, l'atteinte de la concentration plasmatique maximale du tramadol a été retardée d'environ 35 minutes et celle de l'acétaminophène, de presque 60 minutes. Cependant, ni la concentration plasmatique maximale ni le degré d'absorption de l'une ou l'autre des substances n'ont été modifiés. La signification clinique de cette différence est inconnue.

Distribution

Le volume de distribution du tramadol a été de 2,6 litres/kg chez les sujets de sexe masculin et de 2,9 litres/kg chez les sujets de sexe féminin, après l'administration d'une dose de 100 mg par voie intraveineuse. Chez l'humain, la liaison du tramadol aux protéines plasmatiques est d'environ 20 % et semble être indépendante de la concentration jusqu'à concurrence de 10 mcg/mL. La saturation de la liaison aux protéines plasmatiques ne s'observe qu'à des concentrations se situant en dehors de l'intervalle posologique utilisé en clinique.

L'acétaminophène semble se distribuer largement dans la plupart des tissus de l'organisme, sauf dans les tissus adipeux. Son volume apparent de distribution est d'environ 0,9 litre/kg. Une fraction relativement faible (environ 20 %) se lie aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Après l'administration par voie orale, le tramadol est fortement métabolisé par plusieurs voies, dont celles du CYP2D6 et du CYP3A4, ainsi que par la conjugaison de la substance mère et des métabolites. Une fraction d'environ 30 % de la dose est éliminée dans les urines sous forme inchangée, alors qu'une fraction de 60 % de la dose est éliminée sous forme de métabolites. Les principales voies métaboliques semblent être la N-déméthylation et la O-déméthylation ainsi que la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison dans le foie. Dans les modèles animaux, le métabolite M1 (mono-O-déméthyltramadol) est actif sur le plan pharmacologique

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

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

Acétaminophène

L'acétaminophène est métabolisé principalement dans le foie selon une cinétique de premier ordre par les trois principales voies distinctes suivantes :

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

Chez les adultes, la plus grande fraction 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 l'administration de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, la demi-vie plasmatique du tramadol racémique est d'environ cinq à six heures et celle du M1 racémique, de sept heures. La demi-vie d'élimination plasmatique apparente du tramadol racémique a augmenté à sept à neuf heures après l'administration de doses répétées de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène.

Chez les adultes, la demi-vie de l'acétaminophène est d'environ deux à trois heures. 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 la formation d'un glucuroconjugué et d'un sulfoconjugué, proportionnellement à la dose. Une fraction inférieure à 9 % de la dose d'acétaminophène est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre les comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène. La pharmacocinétique des comprimés chlorhydrate de tramadol/acétaminophène n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

Gériatrie

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

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 tramadol incluant 50 hommes et 34 femmes bien portants. On ignore la portée clinique de cette différence.

Race

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

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

Insuffisance hépatique :

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

Insuffisance rénale

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver dans un contenant hermétique, à une température se situant entre 15 °C 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 APO-TRAMADOL/ACET en lieu sûr.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition :

Comprimés d'APO-TRAMADOL/ACET à 37,5 mg/325 mg : Chaque comprimé en forme de capsule, jaune et pelliculé, portant l'inscription « 37,5-325 » sur un côté et l'inscription « APO » sur l'autre, renferme 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène. Ils sont conditionnés en flacons de 100.

En plus des ingrédients actifs, le chlorhydrate de tramadol et l'acétaminophène, chaque comprimé renferme les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, cellulose microcristalline, crocarmellose sodique, amidon pré-gélatinisé, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et povidone.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

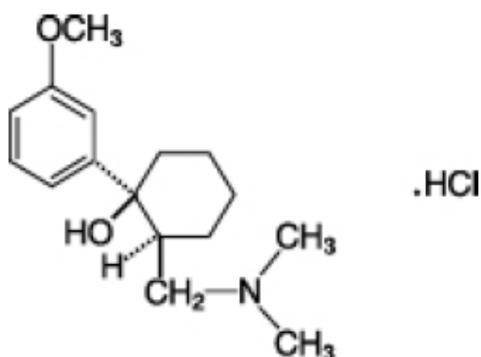
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de tramadol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ et 299,84 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de tramadol est une poudre cristalline inodore de couleur blanche à blanc cassé. Son point de fusion se situe entre 180 °C et 184 °C.

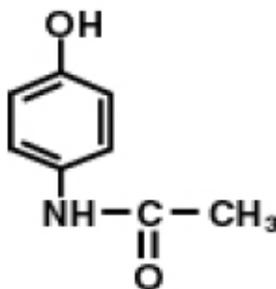
Substance pharmaceutique

Nom propre : 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 est une poudre blanche inodore. Son point de fusion se situe entre 168 °C et 172 °C.

ÉTUDES CLINIQUES

Études portant sur l'administration d'une seule dose

Lors d'études à double insu contrôlées par placebo et par traitement actif, à groupes parallèles et à plan factoriel, portant sur l'administration d'une seule dose chez des patients ayant subi une chirurgie buccodentaire, deux comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène ont apporté un plus grand soulagement de la douleur que le placebo et l'une ou l'autre des composantes administrées seules, à la même dose. Le délai d'action analgésique du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène a été plus court que celui du tramadol seul, soit de moins d'une heure. La durée du soulagement de la douleur a été plus longue sous le chlorhydrate de tramadol/acétaminophène que sous l'acétaminophène seul. Le degré d'analgésie a été semblable à celui de l'ibuprofène, le comparateur. Lors d'une autre étude où des sujets ayant subi une chirurgie buccodentaire ont reçu une seule dose de 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol en association avec 325 mg d'acétaminophène ou de 75 mg de chlorhydrate de tramadol en association avec 650 mg d'acétaminophène, on a observé une réponse proportionnelle à la dose significative sur le plan statistique par rapport au placebo.

Études portant sur le traitement de la douleur aiguë

L'étude **CAPSS-105** a évalué l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène dans le traitement d'une poussée douloureuse d'arthrose au genou ou à la hanche. Les 308 sujets randomisés ont été inclus dans la population retenue et dans la population soumise à l'évaluation de l'innocuité. Parmi ces sujets, 197 ont reçu l'association chlorhydrate de tramadol/acétaminophène (37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène [n = 102] ou 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 650 mg d'acétaminophène [n = 95]) et 111 ont reçu le placebo. Les paramètres démographiques, comme le sexe et l'âge, étaient similaires dans les deux groupes. Lors de l'étude, l'articulation ciblée par la majorité des sujets a été le genou (77,9 %). 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 à 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, le traitement d'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/acétaminophène à l'association acétaminophène/codéine dans le traitement de la douleur postopératoire (après une chirurgie orthopédique ou abdominale). Cette étude à répartition aléatoire comprenait 306 sujets, dont 98 ont reçu l'association chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, 99, le placebo et 109, l'association acétaminophène/phosphate de codéine (30 mg). Les paramètres démographiques et les caractéristiques initiales des trois groupes ne présentaient pas de différences significatives sur le plan clinique. L'association chlorhydrate de tramadol/acétaminophène a été statistiquement supérieure au placebo en regard des 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 portant sur le traitement de la douleur chronique

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

Chaque étude contrôlée par placebo débutait par une période d'ajustement posologique d'environ 10 jours, suivie d'une phase d'entretien où les patients recevaient 1 ou 2 comprimés (37,5 mg de chlorhydrate de tramadol/325 mg d'acétaminophène) toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 8 comprimés par jour. Le traitement durait 90 jours dans les trois études. La dose quotidienne moyenne de tramadol et d'acétaminophène durant les études contrôlées se situait entre 4,1 et 4,2 comprimés. **Douleur liée à l'arthrose (CAPSS-114), douleur lombaire (TRP-CAN-1 et CAPSS-112)**

Les trois études avaient comme paramètre primaire le score final d'intensité de la douleur, tel qu'évalué par une échelle analogique visuelle de 100 mm (*Pain Visual Analog Scale*).

Étude CAPSS-114

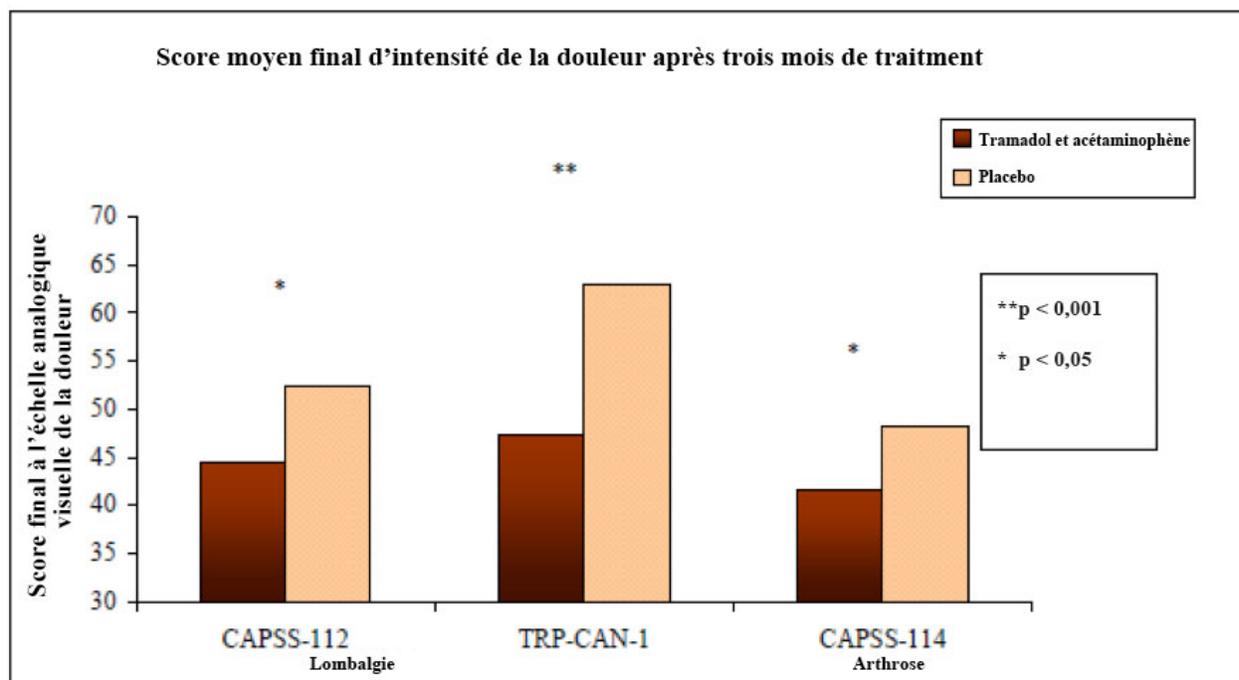
L'étude CAPSS-114 comprenait 306 sujets, atteints d'arthrose symptomatique depuis au moins un an, qui présentaient encore une douleur au moins modérée due à l'arthrose ($\geq 50/100$ mm à l'échelle PVAS) malgré la prise régulière de célécoxib (≥ 200 mg/jour) ou de rofécoxib (25 mg/jour) depuis au moins 2 semaines. Durant l'étude, aucun traitement autre que le médicament à l'étude et un anti-COX-2 n'était permis. Les patients sous tramadol et acétaminophène recevaient en moyenne 155 mg de tramadol et 1346 mg d'acétaminophène durant l'étude.

Études CAPSS-112 et TRP-CAN-1

Les études CAPSS-112 et TRP-CAN-1 regroupaient 654 patients atteints de lombalgie chronique suffisamment importante pour nécessiter la prise quotidienne de médicaments durant les 3 mois précédents; la douleur devait être au moins modérée (40/100) à l'échelle PVAS. Les patients sous tramadol et acétaminophène recevaient en moyenne chaque jour, dans l'étude CAPSS-112, 159 mg de tramadol et 1391 mg d'acétaminophène, et ceux de l'étude TRP-CAN-1, 158 mg de tramadol et 1369 mg d'acétaminophène.

N° de l'étude	Âge Moyen (Fourchette)	Paramètre primaire	Produit testé	Produit de comparaison
			Tramadol et acétaminophène	Placebo
PRI/TRP-CAN-1	55,7 (22-76)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (100 mm PVAS)	67,9 ± 14,95	67,6 ± 15,53
			Tramadol et acétaminophène c. placebo $p < 0,001$	
CAPSS-112	57,5 (25-82)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (100 mm PVAS)	71,1 ± 14,54	68,8 ± 14,87
			Tramadol et acétaminophène c. placebo $p = 0,015$	
CAPSS-114	49,6 (19-75)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (100 mm PVAS)	69,0 ± 12,52	69,5 ± 13,17
			Tramadol et acétaminophène c. placebo $p = 0,025$	

La figure ci-dessous représente le score moyen final d'intensité de la douleur, après trois mois de traitement.



Études sur la biodisponibilité comparative

On a mené une étude croisée à double insu, à une seule dose et à répartition aléatoire, comparant la biodisponibilité de Tramacet[®] et d'APO-TRAMADOL/ACET, chez 15 volontaires (hommes et femmes) en bonne santé et à jeun. On a mesuré et comparé la vitesse et le degré d'absorption du tramadol et de l'acétaminophène après l'administration, par voie orale, d'une seule dose (1 comprimé de 37,5 mg/325 mg) de Tramacet[®] (chlorhydrate de tramadol/acétaminophène) ou d'APO-TRAMADOL/ACET (chlorhydrate de tramadol/acétaminophène). Les résultats sont résumés au tableau suivant.

Résumé des données comparatives portant sur la biodisponibilité (chlorhydrate de tramadol)

Tramadol (une seule dose de 37,5 mg/325 mg : 1 comprimé de 37,5 mg/325 mg) Selon les valeurs mesurées chez des sujets à jeun Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Apo-Tramadol/Acet (Apotex Inc.) (Canada)	Tramacet ^{®†} (Janssen-Ortho) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	978,23 1 044,755 (36,0)	939,437 1 009,036 (35,6)	104	98,0 - 111
ASC _{0-inf} (ng•h/mL)	1 006,34 1 084,352 (39,6)	967,009 1 045,445 (38,6)	104	97,8 - 111

Tramadol (une seule dose de 37,5 mg/325 mg : 1 comprimé de 37,5 mg/325 mg) Selon les valeurs mesurées chez des sujets à jeun Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
C _{max} (ng/mL)	122,05 129,707 (36,6)	119,377 126,051 (30,5)	102	95,6 - 109
T _{max} [§] (h)	1,608 (35,6)	1,733 (35,9)		
T _{1/2} [§] (h)	6,392 (30,2)	6,295 (30,8)		
[§] Moyennes arithmétiques seulement (coefficient de variation en %). [#] Selon une estimation calculée à l'aide de la méthode des moindres carrés. [†] Tramacet [®] est fabriqué par Janssen-Ortho (Canada) et a été acheté au Canada.				

Résumé des données comparatives portant sur la biodisponibilité (acétaminophène)

Acétaminophène (une seule dose de 37,5 mg/325 mg : 1 comprimé de 37,5 mg/325 mg) Selon les valeurs mesurées chez des sujets à jeun Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Apo-Tramadol/Acet (Apotex Inc.) (Canada)	Tramacet ^{®†} (Janssen-Ortho) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	16 353,13 17 799,034 (39,0)	16 938,83 18 636,814 (39,4)	96,5	91,2 - 102
ASC _{0-inf} (ng•h/mL)	17 319,70 18 851,171 (38,8)	17 456,24 19 019,312 (40,0)	99,2	95,7 - 103
C _{max} (ng/mL)	4 581,39 5 166,733 (50,6)	4 866,87 5 496,667 (52,3)	94,1	85,4 - 104
T _{max} [§] (h)	1,033 (60,6)	0,850 (55,4)		
T _{1/2} [§] (h)	3,843 (34,1)	3,690 (35,3)		
[§] Moyennes arithmétiques seulement (coefficient de variation en %). [#] Selon une estimation calculée à l'aide de la méthode des moindres carrés. [†] Tramacet [®] est fabriqué par Janssen-Ortho (Canada) et a été acheté au Canada.				

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. On croit que son action analgésique relèverait d'au moins deux mécanismes complémentaires : une activité agoniste au niveau des récepteurs opioïdes μ et une faible inhibition du recaptage de la monoamine neuronale. Cette double activité est observée lors des études menées *in vitro* et dans

les modèles non cliniques d'antinociception chez des animaux. Lors des études menées *in vitro*, le taux d'inhibition de la fixation aux récepteurs opioïdes μ natifs chez le rat était presque similaire à celui de l'inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine. Les valeurs de l'affinité pour les récepteurs opioïdes μ et l'inhibition du recaptage de la monoamine étaient de 2,1 et d'environ 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 celle observée chez le rat. En plus de son effet analgésique, le tramadol peut occasionner une pléiade de symptômes similaires à ceux des opioïdes.

Le tramadol est efficace dans divers modèles standard d'analgésie : douleurs aiguës, toniques, chroniques et neuropathiques. Lors de 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 dans la plupart des tests, elle ne neutralise que partiellement celle induite par le tramadol. De plus, bien que l'action antinociceptive de la morphine ne soit pas influencée par la yohimbine (alpha-2-bloquant) et la ritansérine (antisérotonine), chacun de ces antagonistes réduit l'effet antinociceptif du tramadol. Ces études pharmacologiques suggèrent la participation des deux voies, opioïdérique et monoaminergique, à l'effet antinociceptif du tramadol.

Lors des études d'interactions médicamenteuses portant sur le tramadol, une augmentation importante de la toxicité a été observée après un 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 presque éliminé par la tranlycypromine. La physostigmine a potentialisé l'effet antinociceptif d'une dose sous-optimale de tramadol. On a considéré comme peu probable la présence d'autres interactions médicamenteuses par induction enzymatique ou délogement des sites de liaison aux protéines, 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 également 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 pourrait découler 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

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

La principale voie métabolique a été similaire d'un point de vue qualitatif pour toutes les espèces étudiées : souris, rat, hamster, cobaye, lapin et humain, et a mis 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 principal métabolite (mono-O-déméthyltramadol ou M1) exerce une activité antinociceptive. Lors des études biochimiques, le mono-O-déméthyltramadol(±) et ses énantiomères ont présenté chacun une plus grande affinité pour les récepteurs opioïdes et ont entraîné une plus faible inhibition du recaptage des monoamines que la substance mère correspondante.

Le tramadol a été éliminé essentiellement par voie rénale chez les espèces animales étudiées. Après l'administration par voie orale, une fraction d'environ 13 % de la dose a été excrétée dans les fèces chez le rat et le chien, et une fraction de 80 % du tramadol marqué au ¹⁴C a été excrétée dans les urines dans les 72 à 216 heures. 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 de l'éthoxycoumarine-dééthylase chez la souris et le chien.

Acétaminophène

L'acétaminophène est rapidement et largement absorbé par le tractus gastro-intestinal après l'administration d'une dose par voie orale; cette absorption se fait par transport passif. Il semble se distribuer rapidement et uniformément dans la plupart des liquides organiques, sauf dans les tissus 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'augmente que légèrement après un surdosage. Le taux de liaison de l'acétaminophène aux protéines plasmatiques serait approximativement de 27 % chez le rat et de 11 % chez le hamster.

Chez la plupart des espèces, l'acétaminophène est métabolisé par 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 majorité de la dose orale d'acétaminophène est conjuguée à l'acide glucuronique et au sulfate chez toutes les espèces. Une petite fraction est métabolisée par oxydation dans le foie par les isoenzymes du cytochrome P450

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 chlorhydrate de tramadol/acétaminophène 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	N ^{bre} /Sexe/ groupe Durée	Voie d'admin.	Excipient	Posologie (mg/kg)	Létalité	Résultats
Rat Crl:COBS [®] (WI) BR 7- 8 semaines 161 - 220 g	5M ou 8M Dose unique	orale (gavage)	HPMC Solution aqueuse à 1 %	Tramadol : 150 APAP : 300 Tramadol/AP AP : 150-300 Excipient témoin : HPMC solution aqueuse à 1 % (9 mL/kg)	Aucune	Aucun décès ni anomalie clinique ni effet sur le poids liés au traitement.
Rat Crl:CD [®] BR, VAF/Plus [®] 9 semaines M : 236 - 274,5 g F : 158,5 - 180 g	5 Dose unique	orale (gavage)	Methocel 1 à 0,5 %	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 mL/kg) 2) Tramadol/A PAP : 100- 867 215-1 864 275-2 384 340-2 948	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	<u>100/867</u> : ↓ de l'activité, ↑ de la salivation et de l'écoulement nasal (M, F); ↓ du nombre de selles, ↓ du gain pondéral (M); fourrure tachée d'urine (F) <u>215/1864</u> : ↓ de l'activité, ↓ du nombre de selles, ↑ de la salivation, écoulement nasal, ↓ de la respiration, fourrure tachée d'urine (M, F); ↓ du gain pondéral (M); réflexe de Straub (F) <u>275/2 384,3</u> : ↓ de l'activité, ↓ du nombre de selles, ↑ de la salivation, écoulement nasal, ↓ de la respiration, fourrure tachée d'urine, réflexe de Straub, ↓ du gain pondéral (M, F) <u>340/2 947,8</u> : ↓ de l'activité, ↓ du nombre de selles, ↑ de la salivation, écoulement nasal, ↓ de la respiration, fourrure tachée d'urine, réflexe de Straub, ↓ du gain

Espèce Souche Âge Poids	N ^{bre} /Sexe/ groupe Durée	Voie d'admin.	Excipient	Posologie (mg/kg)	Létalité	Résultats
					F	pondéral (M, F); liquide dans l'estomac, distension vésicale et coloration anormale des poumons chez certains rats moribonds avant le moment prévu de la nécropsie
Chien Beagle 9 - 11 mois 8,74 - 13,14 kg	2 Dose unique	orale (gavage)	Methocel 1 à 0,5 %	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (2 mL/kg) 2) Tramadol/A PAP : 15-130 20-173 40-347 60-520	Aucune	<u>Excipient témoin</u> : ↑ de la salivation (F) <u>15/130,1</u> : ↑ de la salivation (F) <u>20/173,4</u> : ↑ du léchage, ↑ de la salivation (M); ↓ de l'activité, tremblements fins, ↑ de la vocalisation (F) <u>49/346,8</u> : ↓ de l'activité, ataxie, cyanose, ↑ de la salivation, écoulement oculaire mucoïde/croûteux (M, F); tremblements fins, tremblements accusés (M); ↑ de la vocalisation, œdème, conjonctive rouge, ptosis, ↓ de la consommation alimentaire (F) <u>60/520,2</u> : ↓ de l'activité, ataxie, ↑ du léchage, ↑ de la vocalisation, cyanose, ↑ de la salivation, œdème, conjonctive rouge, écoulement oculaire mucoïde/croûteux, dyspnée et tremblements accusés (M, F); ptosis, convulsions cloniques (M); ↑ tonus musculaire, ↓ de la consommation alimentaire (F)

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

Toxicité chronique

Des études de toxicité portant sur l'administration de plusieurs doses ont été menées chez le rat et le chien. Le tableau ci-dessous résume les résultats de deux études de base sur la toxicité chronique.

Tableau 2.2 Études de toxicité portant sur l'administration de plusieurs doses – Sommaire du protocole / résultats

Espèce Souche	N ^{bre} /groupe Durée Voie d'admin.	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Rat Crl CD [®] BR, VAF/Plus [®]	10 3 mois orale (gavage)	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 mL/kg/jour) 2) Tramadol/APA P : 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 de dose); alopecie (M, F) <u>7,5/65</u> : alopecie (M, F); ↑ du poids du foie (M) <u>22,5/195</u> : mortalité (1M) de cause indéterminée; alopecie (M, F); ↑ du poids du foie (M); légère ↑ de la diurèse (F) <u>45/390</u> : alopecie, ↑ de la salivation, légère ↑ de la diurèse (M, F); légère ↑ de la kaliémie, légère ↓ des hématies, ↑ du VGM, de la CGMH, ↑ du poids du foie, légère ↓ de l'ALT et de l'AST et ↑ de l'ALP (F) <u>45</u> : alopecie, ↑ de la salivation (M, F), légère ↓ de l'ALT et de l'AST et ↑ de l'ALP (F) <u>390</u> : ↑ de la salivation, légère ↑ de la diurèse (M, F); ↑ du poids du foie (M), légère ↓ des hématies, ↑ du VGM, de la CGMH (M); alopecie, légère ↑ de la kaliémie, légère ↓ de l'ALT et de l'AST et ↑ de l'ALP (F) Autres anomalies : (1) ↑ du poids des reins chez les mâles recevant l'APAP ou l'association tramadol/APAP; (2) ↓ du poids des surrénales chez les mâles recevant le tramadol et/ou l'APAP.

Espèce Souche	N ^{bre} /groupe Durée Voie d'admin.	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, 2 f.p.j.) 2) Tramadol/APA P : 7,5-65 22,5-195 3) Tramadol : 22,5 4) APAP : 195	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire approximative, ECG, examen physique, examen ophtalmologique, 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. ↓ de l'activité, vomissements de couleur anormale, réduction ou absence de selles, coloration anormale de l'urine, fourrure tachée d'urine, ictère, sang occulte dans les urines, ↓ du poids corporel au début de l'étude en raison d'une diminution de la consommation alimentaire, ↓ faible à modérée des hématies, de l'Hb et de l'hématocrite, ↑ du VGM et du nombre de réticulocytes et de plaquettes, ↑ faible à modérée des taux d'ALT, d'ALP, de GGT et de bilirubinurie, changements au niveau du foie, des reins, de la moelle osseuse, de la rate (M) et du thymus (M) chez les deux sexes; tremblements fins, œdème (M); dos voûté, émaciation, ataxie, pâleur, ↑ de la bilirubine totale (F) <u>22,5</u> : ↓ du poids corporel au début de l'étude en raison d'une diminution de la consommation alimentaire (M, F) <u>195</u> : ↓ du poids corporel au début de l'étude en raison d'une diminution de la consommation alimentaire, ↓ faible à modérée des hématies, de l'Hb et de l'hématocrite, ↑ du VGM et du nombre de réticulocytes et de plaquettes, ↑ de la bilirubinurie urinaire, changements au niveau du foie, des reins, de la moelle osseuse, de la

Espèce Souche	N ^{bre} /group e Durée Voie d'admin.	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
				rate (M) et du thymus (M) chez les deux sexes; légère ↑ des taux d'ALP, de GGT et de bilirubine totale (F)

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

ALP = phosphatase alcaline; ALT = alanine-aminotransférase; APAP = acétaminophène; AST = aspartate-aminotransférase; CGMH = concentration globulaire moyenne en hémoglobine; GGT = gamma-glutamyl transférase; F = femelle; M = mâle; VGM = volume globulaire moyen; ↑ = augmentation; ↓ = diminution.

Cancérogénicité

Tramadol

Deux études de cancérogénicité ont été menées : une étude de 24 mois chez la souris et une étude de 30 mois chez le rat. On a évalué l'administration par voie orale de doses équivalant à environ quatre fois la dose thérapeutique quotidienne chez l'être humain. Rien n'a indiqué que le tramadol est carcinogène. Chez les souris, l'administration prolongée de doses de 0, de 7,5, de 15 ou de 30 mg/kg/jour de tramadol n'a pas influencé la durée de vie ni favorisé la formation de tumeurs. On a noté une faible augmentation, statistiquement significative, de la fréquence des tumeurs courantes chez les souris âgées. Aucun signe de pouvoir carcinogène n'a été observé chez des rats ayant reçu les mêmes doses pendant 30 mois.

Acétaminophène

Chez une souche de souris, l'acétaminophène a entraîné une fréquence accrue de diverses tumeurs 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, lors de 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 entraîné une augmentation de la fréquence des tumeurs. Chez certaines souches de rats, l'administration d'acétaminophène n'a pas semblé accroître la fréquence des 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 relatives à l'effet cancérogène de l'acétaminophène chez les animaux de laboratoire.

Mutagénicité

Tramadol

Le chlorhydrate de tramadol n'a montré aucune activité mutagène lors du test d'Ames, du test sur les cellules CHO/HPRT et du 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 a été causé par un haut niveau de cytotoxicité provoquée. Les résultats des études menées *in vivo* (test du micronoyau chez la souris, le rat et le hamster) ont été négatifs. Un test cytogénétique sur des cellules de la moelle osseuse de hamster s'est révélé négatif de même que l'essai de mutation létale dominante chez la souris.

Acétaminophène

Le pouvoir 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 présence ou en l'absence d'activation métabolique. L'acétaminophène n'a pas induit de mutations létales liées au sexe chez des mâles *Drosophila melanogaster*.

On a décelé des aberrations chromosomiques dans des 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 des 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 de mammifères et de rongeurs.

Tératogénicité

Tramadol

Le pouvoir toxique du tramadol sur la reproduction a été évalué lors d'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'exerce aucun effet sur la fécondité des rats mâles ou femelles, même à des doses orales toxiques (allant jusqu'à 50 mg/kg chez les mâles et 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 allant jusqu'à 140, 80 et 300 mg/kg, respectivement. Des effets embryotoxiques ou fœtotoxiques, se traduisant par une légère baisse du poids des fœtus ou des modifications de la minéralisation osseuse, sont survenus à des doses de tramadol équivalent à 3 à 15 fois la dose maximale chez l'être humain, mais seulement en présence de toxicité maternelle. Les effets toxiques chez les mères étaient en général une réduction du gain pondéral résultant d'une diminution de la consommation alimentaire.

Lors des études périnatales et postnatales menées chez le rat, une toxicité maternelle a été observée chez les rates recevant 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 connu un rebond au cours de la lactation, ce qui laisse supposer une certaine adaptation aux effets du médicament, bien que les rates traitées aient continué à accuser un retard de gain pondéral par rapport aux témoins durant tout le reste de l'étude. Aux doses ≥ 20 mg/kg, la fréquence de signes cliniques, par exemple, exophtalmie et dilatation des pupilles, était plus élevée; la fréquence d'alopécie a augmenté aux doses ≥ 40 mg/kg. Les

rejetons des rates recevant une dose de 50 mg/kg ou plus avaient un poids plus faible. Aux doses ≥ 80 mg/kg, on a noté une baisse du taux de survie des ratons au début de la lactation.

Acétaminophène

Les études animales ont indiqué que l'acétaminophène n'était pas tératogène chez la souris recevant des doses allant jusqu'à 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, administrées par voie orale, allant jusqu'à 250 mg/kg/jour, du 8^e au 19^e jour de la gestation. Des études portant sur l'administration de doses uniques chez le rat (1 000 mg/kg, par voie orale, au 21^e jour de la gestation) et le mouton (20 mg/kg, par injection intramusculaire, au 125^e jour de la gestation) ont montré que l'acétaminophène peut causer la fermeture prématurée du canal artériel. Une étude a montré que l'administration orale de 500 mg/kg/jour pendant 70 jours à des rats mâles entraînait 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 pendant 100 jours à des rats.

Association tramadol/acétaminophène

Une étude a été menée chez des rates pour évaluer le pouvoir tératogène de l'association et sa toxicité sur le développement quand elle était administrée par gavage du 6^e au 17^e jour 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'admin. / Durée	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Rat Crl CD [®] BR, VAF/Plus [®] 28/groupe	orale (gavage) Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 mL/kg/jour) 2) Tramadol/APA P : 10-87 25-217 50-434 3) Tramadol : 50	Poids maternel, consommatio n alimentaire, signes cliniques, autopsie, nombre de corps jaunes, d'implantatio ns, de fœtus, de résorptions, pertes avant et après l'implantation , poids des fœtus, anomalies	<u>10/87</u> : ↓ du gain pondéral pendant le traitement; ↑ du gain pondéral après l'administration; ↓ de la consommation alimentaire pendant le traitement <u>25/217</u> : ↑ de l'alopecie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; ↓ du gain pondéral pendant le traitement; ↑ du gain pondéral après l'administration; ↓ de la consommation alimentaire pendant le traitement <u>50/434</u> : ↑ de l'alopecie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; ↓ du gain pondéral pendant le traitement; ↑ du gain pondéral après l'administration; ↓ de la consommation alimentaire pendant le traitement; ↓ du poids des

Espèce Souche Nombre par groupe	Voie d'admin. / Durée	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
			fœtales	<p>fœtus; ↑ des côtes surnuméraires (attribuée au stress de la mère, non au traitement)</p> <p><u>50</u> : ↑ de l'alopecie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; ↓ du gain pondéral pendant le traitement; ↑ du gain pondéral après l'administration; ↓ de la consommation alimentaire pendant le traitement; ↓ du poids des fœtus</p> <p>Dose à laquelle aucun effet embryotoxique ou fœtotoxique n'a été observé avec l'association tramadol/APAP : 25-217 mg/kg/jour</p>

APAP = acétaminophène; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Risque de dépendance

La possibilité de dépendance physique associée à l'administration prolongée 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 sinon aucun signe de dépendance physique. Aucun signe de dépendance n'a été observé lors des études chez le rat. Toutefois, chez les chiens morphinodépendants, les symptômes de sevrage ont été soulagés par le tramadol. Lors des études chez les primates visant à évaluer la physico-dépendance au tramadol et les propriétés de renforcement du tramadol, le risque de physico-dépendance a été jugé faible.

MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Monographie de Tramacet[®] (chlorhydrate de tramadol/acétaminophène), comprimés de chlorhydrate de tramadol à 37,5 mg/d'acétaminophène à 325 mg, Janssen Inc., date de révision : 07 juin 2022. Numéro de contrôle de la soumission : 260176.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

^N APO-TRAMADOL/ACET

Comprimés de chlorhydrate de tramadol/d'acétaminophène USP

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

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez APO-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.**
- **APO-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 APO-TRAMADOL/ACET. Il est moins probable que cela se produise si vous prenez le médicament comme l'a prescrit votre médecin. Les bébés risquent de présenter des problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes lorsqu'elle est enceinte ou qu'elle allaite.**
- **Il ne faut jamais donner APO-TRAMADOL/ACET à une autre personne. Elle pourrait en mourir si elle en prenait. Si APO-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 APO-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 APO-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 APO-TRAMADOL/ACET?

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

Comment APO-TRAMADOL/ACET agit-il?

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

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

Ingrédients médicinaux : tramadol et acétaminophène.

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, cellulose microcristalline, crocarmellose sodique, amidon prégélatinisé, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et povidone.

APO-TRAMADOL/ACET est offert dans les formes posologiques suivantes :

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

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

- vous êtes allergique au tramadol, à l'acétaminophène, aux opioïdes ou à tout autre ingrédient d'APO-TRAMADOL/ACET (voir **Quels sont les ingrédients contenus dans APO-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, ou vous êtes en travail (période qui précède l'accouchement) ou vous allaitez
- vous êtes âgés 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 APO-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 atteint de diabète
- vous avez 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

APO-TRAMADOL/ACET peut entraîner une baisse du taux de sucre dans le sang. Les patients atteints de diabète pourraient devoir mesurer leur glycémie plus souvent. Si vous observez un changement, parlez-en à votre médecin.

Apnée du sommeil : APO-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 prévoyez une chirurgie ou si vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale, informez votre médecin du fait que vous prenez APO-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 ou de la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas APO-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. APO-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) : APO-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 APO-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 APO-TRAMADOL/ACET. APO-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 d'APO-TRAMADOL/ACET.

Syndrome sérotoninergique (aussi appelée toxicité sérotoninergique) : APO-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 APO-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.

Douleur aggravée : la prise d'opioïdes contre la douleur peut parfois avoir l'effet involontaire d'aggraver votre douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes) même si votre dose d'opioïde est restée inchangée ou a été augmentée. Cela peut aussi inclure des sensations de douleur à de nouveaux endroits sur votre corps ou des sensations de douleur en lien avec quelque chose qui ne

ferait habituellement pas mal, par exemple, une douleur associée au contact des vêtements sur votre peau. Informez votre médecin si vous observez un tel changement dans votre douleur pendant votre traitement par APO-TRAMADOL/ACET.

Vous devrez prendre les précautions suivantes lorsque vous prenez les comprimés APO-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 APO-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 APO-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, utilisées 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 APO-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 tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline).
- Médicaments utilisés pour traiter un trouble mental ou émotionnel grave (la schizophrénie, par exemple)
- Antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies)

- Antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
- Médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos
- Warfarine (par exemple COUMADIN) et d'autres anticoagulants (utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins)
- Antirétroviraux, utilisés pour traiter les infections virales, p. ex. ritonavir
- Antifongiques, utilisés pour traiter les infections fongiques, p. ex. kétoconazole
- Antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes, p. ex. érythromycine, rifampicine, linézolide, floxacilline
- Certains médicaments pour le coeur (par exemple les bêta-bloquants)
- Médicaments utilisés contre les migraines (p. ex., triptans)
- Médicaments contenant du tryptophane
- Carbamazépine, utilisée pour traiter l'épilepsie et certains types de douleur
- 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 APO-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 les préparations en vente libre contenant de l'acétaminophène) ou qui contiennent du tramadol pendant que vous prenez les comprimés APO-TRAMADOL/ACET.

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

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

Évaluez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin d'APO-TRAMADOL/ACET. N'utilisez APO-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 APO-TRAMADOL/ACET, consultez votre médecin immédiatement.

Arrêt de votre médicament

Si vous prenez APO-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 inexplicée
- 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 APO-TRAMADOL/ACET à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter graduellement le traitement, vous pourriez subir une surdose.

Renouvellement de l'ordonnance d'APO-TRAMADOL/ACET

Il vous faut obtenir une nouvelle ordonnance écrite de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'une quantité additionnelle d'APO-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 en charge de votre douleur est transférée à un autre médecin.

Surdose :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop d'APO-TRAMADOL/ACET, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Avaler accidentellement des comprimés d'APO-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
- Leucoencéphalopathie toxique (atteinte de la substance blanche du cerveau)

Les signes et symptômes d'atteinte hépatique peuvent apparaître 1 à 2 jours après la prise d'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 coeur (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 APO-TRAMADOL/ACET?

Lorsque vous prenez APO-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 APO-TRAMADOL/ACET.

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

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	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 : eruption cutanée, urticaire, enflure du			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
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			✓
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas.			✓
TRÈS RARE			

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
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, manqué d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, transpiration			✓
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens- Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité) : toute association d'éruptions cutanées avec démangeaison, rougeur, formation de cloques et desquamation (peau qui pèle) affectant : la peau et/ou les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les parties génitales, le tout accompagné de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires, de jaunissement de la peau ou des yeux, d'urine foncée			✓
Atteinte du foie : jaunissement de la peau			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant 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 déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

Conserver dans un contenant hermétique, à une température se situant entre 15 °C et 30°C. Ne prenez pas les comprimés APO-TRAMADOL/ACET après la date de péremption. Retournez à la pharmacie tous les médicaments périmés.

Les comprimés APO-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 APO-TRAMADOL/ACET hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Élimination :

APO-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 APO-TRAMADOL/ACET :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament destinés aux patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

La présente notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 14 septembre 2022