

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

NTEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN

Comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène

Norme Teva

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

Analgésique opioïde et à action centrale

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date d'approbation initiale:
Le 4 septembre 2012

Date de révision :
Le 25 novembre 2022

N° de contrôle de la présentation : 265723

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES 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	21
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	33
SURDOSAGE	36
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	38
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	46
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	46
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	47
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	48
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	48
ESSAIS CLINIQUES	49
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	53
TOXICOLOGIE	57
MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	65
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....	66

N^oTEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN

Comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Liste complète des ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène	alcool polyvinylique, amidon de maïs pré-gélifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, Kollicoat IR, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol 3350, stéarate de magnésium et talc.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN (chlorhydrate de tramadol et acétaminophène) est indiqué pour le traitement des douleurs modérées ou modérément intenses.

L'utilisation des comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène au-delà de 12 semaines n'a pas fait l'objet d'évaluation systématique dans les essais cliniques contrôlés. Par conséquent, le médecin qui choisit d'utiliser TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN pendant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de cet agent chez son patient.

Personnes âgées (> 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. TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'emploi des comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN n'est pas recommandé chez les moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN (chlorhydrate de tramadol et acétaminophène) sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité aux substances actives, à savoir le tramadol et l'acétaminophène, ou à d'autres analgésiques opioïdes ou à tout ingrédient de la préparation. Pour obtenir la liste complète, consulter la section [FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit.
- Les patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. obstruction intestinale ou 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);
- Les patients ayant une douleur légère qui peut être soulagée par d'autres analgésiques;
- Les patients atteints d'un asthme bronchique aigu ou grave, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique;
- Les patients présentant une dépression respiratoire aiguë, ayant des taux sanguins élevés en dioxyde de carbone ou présentant un cœur pulmonaire;
- Les patients présentant 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;
- Les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'une telle thérapie);
- Les femmes enceintes, celles qui allaitent ou au cours du travail et de l'accouchement.
- Toutes les situations où les opioïdes sont à proscrire, y compris en cas d'intoxication aiguë par l'une des substances suivantes : alcool, hypnotiques, analgésiques à action centrale, opioïdes ou psychotropes. TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN risque d'accentuer la

dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire dans de telles circonstances.

- Patients pédiatriques de moins de 18 ans ayant subi une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie en raison d'une apnée obstructive du sommeil.
- Patients pédiatriques de moins de 12 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Limites de l'utilisation

En raison des risques de dépendance et d'emploi abusif ou détourné liés aux opioïdes, et ce, même aux doses recommandées, de même qu'en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN (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](#)).

Dépendance et emploi abusif ou détourné

L'utilisation de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN entraîne un risque de dépendance aux opioïdes ou encore d'emploi abusif ou détourné qui peuvent mener à une surdose ou à la mort. Il faut évaluer ce risque chez chaque patient avant de prescrire TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN. Tous les patients chez qui ce médicament est employé doivent également faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler la survenue de ces comportements (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN doit être conservé en lieu sûr afin de prévenir le vol ou l'emploi détourné.

Dépression respiratoire mettant la vie en danger : SURDOSAGE

Une dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, peut survenir avec l'utilisation de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN. Les bébés exposés *in utero* ou par le lait maternel sont à risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi pour déceler les signes de dépression respiratoire, en particulier au moment de l'instauration du traitement par TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN doivent être avalés entiers. Le fait de couper, casser, écraser, mâcher ou dissoudre TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN peut entraîner des effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). En outre, il faut informer les patients des dangers liés à la prise d'opioïdes, y

compris celui d'un surdosage mortel.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, en particulier chez les enfants, peut entraîner une surdose fatale de tramadol et d'acétaminophène (voir les directives pour mettre le produit au rebut de façon appropriée sous [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mise au rebut](#)).

Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes

L'utilisation prolongée de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN pendant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, ce qui pourrait mettre la vie du nouveau-né en danger (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Interaction avec l'alcool

L'ingestion concomitante d'alcool et de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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

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

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

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de 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 l'utilisation concomitante de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC pour les patients chez qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.
- 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 auxquels les comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN (chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène) ont été prescrits doivent être avisés de n'en donner à personne d'autre, car une utilisation inappropriée pourrait entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN doit être conservé en lieu sûr afin d'éviter le vol ou l'emploi détourné.

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, car l'alcool peut augmenter le risque d'effets 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 convulsions

Des cas de convulsions ont été signalés chez des patients qui recevaient du tramadol aux doses recommandées. D'après les déclarations spontanées d'effets indésirables dans les rapports de pharmacovigilance, le risque de convulsions augmente lorsque les doses administrées dépassent l'intervalle posologique recommandé (voir aussi [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Effets neurologiques](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)). L'administration concomitante de tramadol augmente le risque de convulsions chez les patients qui prennent :

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

L'administration de tramadol peut augmenter le risque de convulsions chez les patients qui prennent :

- des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#));
- des neuroleptiques; ou
- d'autres agents qui abaissent le seuil convulsif.

Le risque de convulsions peut également augmenter chez les patients qui sont atteints d'épilepsie, chez ceux qui ont des antécédents de convulsions ou encore chez ceux qui ont des facteurs de risque avérés (p. ex. traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage alcoolique ou médicamenteux, infection du SNC). L'administration de naloxone en cas de surdosage de tramadol peut également faire augmenter le risque de convulsions (voir [SURDOSAGE, Traitement](#)).

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques graves ou mortelles dans de rares cas ont été signalées chez des patients traités par le tramadol. Lorsque de telles réactions se produisent, ce qui est rare, elles surviennent souvent après la première dose. D'autres réactions allergiques ont été signalées. Ce sont notamment le prurit, l'urticaire, le bronchospasme, l'œdème de Quincke, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome de Stevens Johnson. Les patients qui ont des antécédents de réaction anaphylactique à la codéine ou à d'autres opioïdes peuvent être plus vulnérables et ne devraient donc pas recevoir TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN (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 TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN et d'obtenir des soins médicaux s'ils manifestent ces symptômes. Ne pas prescrire TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN aux patients qui sont allergiques à l'acétaminophène.

Emploi abusif ou détourné

Le recours à TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, comme à tout autre opioïde, entraîne un risque d'emploi abusif ou détourné qui peut mener à une surdose ou à la mort. Par conséquent, TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN doit être prescrit et manipulé avec précaution.

Il est recommandé d'évaluer le risque clinique d'emploi abusif ou de dépendance des patients avant de leur prescrire des opioïdes. Il faut également surveiller régulièrement tous les patients prenant des opioïdes afin de déceler les signes d'emploi abusif ou détourné.

Les opioïdes, comme TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents d'emploi abusif d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments. Les préoccupations en matière d'emploi abusif ou détourné et de dépendance ne doivent cependant pas entraver le soulagement approprié de la douleur.

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN ne doit être administré que par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers, et non être mâchés ou écrasés. L'emploi abusif de formes posologiques à prendre par voie orale peut entraîner des effets indésirables graves, y compris la mort.

Dépendance et accoutumance

Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, une accoutumance et une dépendance physique peuvent se développer avec l'utilisation répétée de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN; il y a également un risque de développer une dépendance psychologique.

La dépendance physique et l'accoutumance sont le reflet d'une neuroadaptation des récepteurs des opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde et se distinguent de l'emploi

abusif et de la dépendance. L'accoutumance, tout comme la dépendance physique, peut apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes, et ne constitue pas en elle-même un signe de trouble de toxicomanie ou de surconsommation.

Chez les patients qui reçoivent un traitement prolongé, la dose doit être réduite progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Au nombre des symptômes qui peuvent être associés à l'arrêt brusque d'un analgésique opioïde, citons les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, la rhinorrhée, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes gastriques, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicable, la faiblesse et les bâillements (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la posologie](#)).

Carcinogénèse, mutagénèse et altération de la fécondité

Le pouvoir carcinogène et mutagène du produit combiné (tramadol et acétaminophène) n'a fait l'objet d'évaluation ni chez les animaux, ni en laboratoire, et il en va de même du risque d'altération de la fécondité.

Une augmentation légère, mais statistiquement significative de deux tumeurs murines courantes — pulmonaire et hépatique — a été observée chez la souris, en particulier chez les spécimens âgés, lors d'une étude sur le pouvoir carcinogène menée chez cet animal. Les souris en question ont reçu des doses orales allant jusqu'à 30 mg/kg (90 mg/m² ou 0,5 fois la dose maximale de tramadol recommandée chez l'humain, soit 185 mg/m²) pendant environ deux ans, mais l'étude ne comprenait pas l'administration de la dose maximale tolérée. Ce résultat, qui n'a pas été observé dans une étude sur le pouvoir carcinogène chez le rat (doses orales allant jusqu'à 30 mg/kg, soit 180 mg/m² ou 1 fois la dose maximale de tramadol recommandée chez l'humain), n'est pas considéré comme évocateur d'un risque chez l'être humain.

Le tramadol ne s'est pas révélé mutagène dans les tests suivants : test d'Ames (activation microsomiale), test de mutations géniques au locus HPRT dans des cellules ovariennes du hamster chinois, essai sur lymphome de souris (sans activation métabolique), test de mutation dominante létale chez la souris, test d'aberrations chromosomiques chez le hamster chinois et test des micronoyaux sur moelle osseuse de la souris et du hamster chinois. De faibles effets mutagènes ont été observés en présence d'activation métabolique dans l'essai sur lymphome de souris et dans le test des micronoyaux chez le rat. Globalement, l'ensemble des résultats de ces tests indique que le tramadol ne pose pas de risque génotoxique chez l'être humain.

Aucun effet sur la fécondité n'a été observé chez les rats mâles et chez les rats femelles ayant reçu des doses orales de tramadol allant jusqu'à 50 mg/kg (350 mg/m²) et 75 mg/kg (450 mg/m²) respectivement, soit 1,6 et 2,4 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain (185 mg/m²).

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rejetons de rates ayant reçu des doses orales de tramadol et d'acétaminophène. L'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène administrée en doses toxiques pour la mère (représentant 50 mg/kg [300 mg/m²] de tramadol et 434 mg/kg [2604 mg/m²] d'acétaminophène, soit 1,6 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, à savoir 185/1591 mg/m²) s'est révélée embryotoxique et fœtotoxique, mais non tératogène à cette dose. Les manifestations embryotoxiques et fœtotoxiques consistaient en une réduction du poids des fœtus et en une augmentation du nombre de côtes surnuméraires.

Le tramadol seul a été évalué dans des études périnatales et postnatales chez le rat. Une diminution du poids a été observée chez les rejetons des mères ayant reçu des doses orales (par gavage) de 50 mg/kg (300 mg/m² ou 1,6 fois la dose quotidienne maximale de tramadol recommandée chez l'humain) ou plus, et, à 80 mg/kg (480 mg/m² ou 2,6 fois la dose quotidienne maximale de tramadol recommandée chez l'humain), la survie des petits a diminué au début de l'allaitement.

Troubles cardiovasculaires

L'administration de tramadol et d'acétaminophène peut causer une hypotension grave chez les patients dont la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments comme les phénothiazines ou d'autres tranquillisants, les sédatifs/hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Après l'instauration d'un traitement par TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN ou un ajustement de la dose, on doit surveiller l'apparition de signes annonciateurs d'une hypotension chez ces patients.

Il faut éviter d'utiliser TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN chez les patients en état de choc circulatoire, car elle peut causer une vasodilatation qui risque de réduire encore 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 surdosage (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables cliniquement pertinents signalés 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 de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 variantes 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 en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN est un opioïde dont l'utilisation n'a pas été approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son usage chez les personnes qui présentent une dépendance à l'alcool ou aux médicaments, active ou en rémission, est approprié pour la prise en charge de la douleur nécessitant une analgésie opioïde. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme courent un risque accru de présenter une dépendance à TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, à moins d'en faire une utilisation extrêmement prudente et consciencieuse.

Système endocrinien et métabolisme

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés à la suite de l'emploi d'opioïdes, et à une fréquence accrue lorsque l'utilisation dépassait un mois. Les manifestations de l'insuffisance surrénalienne peuvent comprendre des signes et des symptômes non pathognomoniques, notamment : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et hypotension. Tout soupçon d'insuffisance surrénalienne devrait commander des épreuves diagnostiques dans les plus brefs délais. Si le diagnostic est confirmé, il convient d'entreprendre une corticothérapie substitutive à des doses physiologiques. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre le rétablissement de la fonction surrénalienne et poursuivre la corticothérapie jusqu'à la normalisation de la fonction surrénalienne. Il pourrait être judicieux de faire l'essai d'autres opioïdes, car certains n'ont pas entraîné de retour de l'insuffisance surrénalienne. L'information dont on dispose ne permet pas de déterminer quels opioïdes sont plus susceptibles que d'autres d'être associés à une insuffisance surrénalienne.

Hyponatrémie

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

Effets digestifs

Il a été montré que le tramadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité intestinale. Le tramadol et l'acétaminophène peuvent compliquer le diagnostic des affections abdominales aiguës ou en masquer le cours (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes

L'emploi prolongé d'opioïdes durant 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 s'avérer mortel.

Chez le nouveau-né, le syndrome de sevrage aux opioïdes se manifeste par les signes suivants : irritabilité, hyperactivité et cycle de sommeil anormal, pleurs stridents, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. Sa survenue, sa durée et sa gravité varient en fonction de l'opioïde consommé, de la durée de la consommation, du moment où la mère a pris sa dernière dose et de la quantité d'opioïde prise à ce moment ainsi que de la vitesse d'élimination de l'opioïde par le nouveau-né.

L'utilisation de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN est contre-indiquée chez la femme enceinte (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 les comprimés de tramadol/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 TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN doit être administré avec prudence et à des doses réduites lorsqu'il est utilisé en même temps que d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs/hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des

antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale et d'autres déprimeurs du SNC. Il peut en résulter une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort.

Des études d'observation ont montré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité iatrogène, comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes en monothérapie. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lorsque d'autres déprimeurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des analgésiques opioïdes (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). S'il est décidé de prescrire une benzodiazépine ou un autre déprimeur du SNC avec un analgésique opioïde, les deux médicaments doivent être prescrits aux doses efficaces les plus faibles pour une période minimale. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre déprimeur du SNC doit être plus faible que la dose indiquée en l'absence d'un opioïde, et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre déprimeur du SNC, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être plus faible et doit être augmentée selon la réponse clinique. Il faut surveiller de près les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les soignants du risque de dépression respiratoire et de sédation lié à l'utilisation de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut également prévenir les patients de ne pas conduire un véhicule ni d'actionner de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets résultant de l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC aient été déterminés. Il faut dépister les patients qui pourraient être à risque de présenter un problème de toxicomanie, dont l'emploi abusif et l'usage détourné d'opioïdes, et les avertir du risque de surdose et de décès lié à l'utilisation de déprimeurs du SNC additionnels comme l'alcool et les drogues illicites (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN ne doit pas être pris avec de l'alcool, car leur utilisation concomitante peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort (voir [CONTRE-INDICATIONS](#), [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Sédation](#), et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La douleur intense inhibe les effets subjectifs et déprimeurs sur l'appareil respiratoire des analgésiques opioïdes. Si la douleur s'estompe soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Traumatisme crânien : Les effets déprimeurs du tramadol sur l'appareil respiratoire et son aptitude à augmenter la pression du liquide céphalorachidien peuvent être amplifiés de façon considérable en présence d'une pression intracrânienne préalablement élevée par un traumatisme crânien. Par ailleurs, le tramadol peut entraîner une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des

traumatismes crâniens. Chez de tels patients, le tramadol doit être utilisé avec une extrême prudence, et seulement si on estime que le traitement est essentiel (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Hyperalgésie induite par les opioïdes : L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est une réponse paradoxale à un opioïde se traduisant par une perception accrue de la douleur alors que l'exposition à cet opioïde est stable voire augmentée. 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 inexplicée de la douleur, 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 suspecté, la dose d'opioïdes doit être si possible diminuée ou arrêtée progressivement. Il est raisonnable de considérer une rotation des opioïdes ou l'utilisation d'une stratégie thérapeutique sans recours aux opioïdes pour le contrôle de la douleur. Il n'existe pas actuellement de traitement bien établi de l'HIO.

Considérations périopératoires

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN n'est pas indiqué pour l'analgésie préemptive (administration avant la chirurgie en vue de soulager la douleur postopératoire). TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN doit être uniquement utilisé pendant la période postopératoire chez les patients qui peuvent prendre des médicaments par voie orale.

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être assurée par des dispensateurs de soins médicaux dont la formation et l'expérience sont appropriées (par exemple, par un anesthésiste).

Il a été montré que le tramadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, qui survient particulièrement à la suite des interventions intra-abdominales mettant en jeu une analgésie par des opioïdes. Il faut donc surveiller attentivement la motilité intestinale des patients qui reçoivent des opioïdes en contexte postopératoire. Un traitement de soutien standard doit être instauré.

Déficience psychomotrice

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN peut entraîner une diminution des capacités mentales ou physiques nécessaires pour exécuter certaines activités potentiellement dangereuses, comme la conduite d'une voiture ou l'utilisation d'une machine. Il faut en avertir les patients. Il convient également de mettre les patients en garde contre les effets combinés du tramadol et des autres dépresseurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs/hypnotiques et l'alcool.

Fonction respiratoire

Dépression respiratoire : TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN doit être administré avec prudence chez les patients exposés à la dépression respiratoire, y compris les patients dont la réserve respiratoire est substantiellement réduite, ou qui présentent une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN peuvent diminuer la pulsion respiratoire au point de causer l'apnée. Dans de tels cas, on devrait d'ailleurs songer à utiliser un analgésique non opioïde. En effet, l'administration de doses importantes de tramadol avec des anesthésiques ou de l'alcool peut entraîner une dépression respiratoire. Tout cas de dépression respiratoire doit être traité comme un cas de surdosage. L'administration de naloxone, le cas échéant, doit se faire avec prudence, car cela pourrait précipiter une crise de convulsions (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de convulsions](#) et [SURDOSAGE, Tramadol](#)).

Des cas de dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle ont été signalés avec l'emploi d'opioïdes, même lorsque ceux-ci ont été administrés selon les recommandations. Si la dépression respiratoire découlant de la prise d'opioïdes n'est pas immédiatement décelée et traitée, elle peut mener à un arrêt respiratoire et à la mort. Sa prise en charge peut comprendre une surveillance étroite, des mesures de soutien et l'administration d'antagonistes des opioïdes selon l'état clinique du patient. Le tramadol doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire nettement réduite ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

S'il est vrai qu'une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir à tout moment du traitement par TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, le risque est à son niveau le plus élevé lors de la mise en route du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Les patients doivent donc être étroitement surveillés au début du traitement et après les augmentations de dose afin de déceler toute dépression respiratoire. Durant le traitement par le chlorhydrate de tramadol et l'acétaminophène, des cas de dépression respiratoire graves ont été signalés chez des patients présentant des facteurs de risque de dépression respiratoire ou dans des contextes de surdose.

Le risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle est plus élevé chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis étant donné que la pharmacocinétique et la clairance du médicament peuvent être altérées chez ces patients comparativement à celles de patients plus jeunes et en meilleure santé.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'établir et de régler la dose de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN de façon appropriée. Les patients chez qui la dose de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN a été surestimée lors de la substitution à un autre opioïde peuvent subir une surdose fatale dès la première administration. On doit envisager l'emploi d'analgésiques non opioïdes chez ces patients, si possible (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes présentant des 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 posologie](#)).

Emploi avec les inhibiteurs de la MAO (IMAO)

L'utilisation concomitante de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN et d'un IMAO est contre-indiquée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Dans les études menées chez les animaux, l'administration concomitante de tramadol et d'un IMAO a entraîné une augmentation du nombre de décès. L'utilisation concomitante de tramadol et d'IMAO augmente le risque d'effets indésirables, y compris de convulsions (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de convulsions](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) et de syndrome sérotoninergique (voir [Syndrome sérotoninergique](#)).

Métabolisme ultra-rapide des cytochromes P₄₅₀ (CYP) 2D6 : Certains patients sont des métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6. Ces personnes transforment plus rapidement que d'autres le tramadol en son métabolite opioïde plus puissant *O*-desméthyltramadol (M1). 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 grandement au sein de la population (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Race](#)).

Emploi chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire chronique : Il faut surveiller la survenue d'une dépression respiratoire chez les patients présentant une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou un cœur pulmonaire, une réserve respiratoire nettement réduite, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, tout particulièrement au début du traitement par TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN ou lors d'un réglage de la dose, car, chez ces patients, même une dose thérapeutique habituelle peut intensifier l'insuffisance respiratoire au point de provoquer une apnée. On envisagera alors l'emploi d'analgésiques non opioïdes, si possible. L'utilisation de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme aigu ou grave, d'une maladie obstructive chronique des voies respiratoires ou présentant un état de mal asthmatique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Fonction 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 dépassant la limite supérieure recommandée, TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN ne doit pas être utilisé en association avec d'autres produits qui contiennent de l'acétaminophène. Les patients, atteints ou non d'une maladie hépatique, ne doivent pas dépasser la dose quotidienne maximale d'acétaminophène. La dose quotidienne maximale d'acétaminophène englobe toutes les voies d'administration (intraveineuse, orale et rectale) et tous les produits contenant de l'acétaminophène (solution/gouttes orales, sirop, comprimés, capsules, suppositoires, etc.).

Risque de surdosage

Les conséquences potentielles graves d'un surdosage par les comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène consistent en une dépression du système nerveux central, une dépression respiratoire, des convulsions et le décès (voir [Risque de convulsions](#) et [Fonction respiratoire](#)). La nécrose hépatique (centrolobulaire) est une conséquence grave potentielle du surdosage par l'acétaminophène; elle entraîne l'insuffisance hépatique et le décès (voir [Fonction hépatique](#)).

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

Il ne faut pas prescrire TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN aux patients suicidaires ou prédisposés à la toxicomanie.

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN ne doit pas être pris à des doses plus élevées que celles recommandées par le médecin. La prescription judicieuse du tramadol est essentielle à l'utilisation sécuritaire de ce médicament. Chez les patients dépressifs ou suicidaires, il faudrait envisager l'utilisation d'analgésiques non narcotiques.

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 prolongée d'opioïdes peut entraîner une baisse des taux d'hormones sexuelles et l'apparition de symptômes comme la diminution de la libido, la dysfonction érectile et l'infertilité (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Déficit androgénique](#)).

Populations particulières

Groupes présentant des risques particuliers : Le tramadol doit être administré avec prudence aux patients présentant des antécédents d'emploi abusif d'alcool et de drogues. De plus, il convient de réduire la dose chez les patients affaiblis et ceux qui sont atteints d'insuffisance respiratoire grave, de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou d'un rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes : Les études sur la reproduction animale n'ont révélé aucun signe d'effet nuisible pour le fœtus attribuable au tramadol et à l'acétaminophène (voir [TOXICOLOGIE, Tératogénicité](#)). Toutefois, comme aucune étude n'a été menée chez l'humain, et comme le tramadol et l'acétaminophène traversent la barrière placentaire, TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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. Le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal \[SSN\] aux opioïdes](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables](#)).

[cliniquement pertinents signalés avec le tramadol dans le cadre d'essais cliniques ou depuis la commercialisation](#)).

Travail, accouchement et allaitement : TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Seize heures après l'administration d'une dose unique de tramadol de 100 mg i.v., la quantité cumulative excrétée dans le lait maternel s'élevait à 100 mcg (0,1 % de la dose maternelle) pour le tramadol, et à 27 mcg pour le 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 des comprimés de tramadol/acétaminophène ayant un métabolisme ultra-rapide peut potentiellement être exposé à des taux élevés de M1 et présenter une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital. Ainsi, l'emploi de tramadol par la mère peut entraîner des réactions indésirables graves, y compris le décès des nourrissons allaités (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire](#)).

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

Enfants (< 18 ans) : L'utilisation de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). L'innocuité et l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène n'ayant pas été étudiées chez les enfants, l'emploi de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 grave courent un risque plus élevé de présenter des problèmes respiratoires graves; l'utilisation de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée et il convient de commencer généralement par la plus faible dose et de l'augmenter lentement et progressivement, ce qui prend en compte la fréquence plus élevée d'altérations de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections ou de traitements médicamenteux concomitants (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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.

Les comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène n'ont 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

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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.

L'emploi des comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. L'expérience médicale avec le tramadol laisse penser que la vitesse et l'ampleur de l'excrétion du tramadol et de son métabolite actif M1 sont plus faibles en présence d'insuffisance rénale (voir [CONTRE-INDICATIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables des comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'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.

Le Tableau 1.1 présente les effets indésirables les plus fréquemment observés de l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène, soit les céphalées, les étourdissements, les nausées, la constipation et la somnolence.

Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les effets indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Au cours d'études à double insu ou de prolongations ouvertes, 1597 patients souffrant de douleurs chroniques d'origine non cancéreuse ont été traités par l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène. Parmi ces patients, 539 sujets avaient 65 ans ou plus. Les effets indésirables les plus signalés intéressaient le système nerveux central et l'appareil digestif. Ces effets indésirables sont des manifestations que l'on observe couramment avec d'autres médicaments ayant une activité agoniste à l'endroit des récepteurs opioïdes.

Tableau 1.1 — Effets secondaires médicamenteux de fréquence $\geq 2\%$, signalés plus souvent par les patients recevant des comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène que par les patients sous placebo aux prises avec des douleurs chroniques^a.

Appareil ou système Ensemble des effets indésirables	Comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène (N = 481) %	Placebo (N = 479) %
Organisme entier		
Fatigue	7	2
Bouffées vasomotrices	2	0
Symptômes pseudo-grippaux	3	2
Troubles cardiovasculaires		
Hypertension	3	1
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalées	15	10
Étourdissements	11	4
Hypoesthésie	2	0
Troubles de l'appareil digestif		

Appareil ou système	Comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène (N = 481)	Placebo (N = 479)
Ensemble des effets indésirables	%	%
Nausées	18	5
Constipation	16	5
Xérostomie	8	1
Vomissements	5	1
Douleur abdominale	5	4
Diarrhée	5	3
Troubles psychiatriques		
Somnolence	14	2
Insomnie	5	1
Anorexie	4	1
Nervosité	2	0
Troubles de la peau et des annexes cutanées		
Prurit	6	1
Transpiration accrue	4	0
Éruptions	3	1

^a Essais contrôlés par placebo d'une durée de 3 mois.

Effets indésirables de fréquence ≥ 1 %, possiblement ou probablement reliés au traitement

Les effets indésirables médicamenteux ci-dessous ont été observés à une fréquence d'au moins 1 % dans l'ensemble des 18 essais cliniques menés chez 2836 sujets souffrant de douleurs aiguës ou chroniques traités par l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène.

Organisme entier :	asthénie, fatigue, bouffées vasomotrices
Systèmes nerveux central et périphérique :	étourdissements, céphalées, tremblements
Appareil digestif :	douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, flatulence, xérostomie, nausées, vomissements
Troubles psychiatriques :	anorexie, anxiété, confusion, euphorie, insomnie, nervosité, somnolence
Peau et annexes cutanées :	prurit, éruptions cutanées, transpiration accrue

Parmi ces effets secondaires survenus au cours du traitement, les plus fréquents (touchant ≥ 5 % des sujets) étaient les nausées (14 %), les étourdissements (10 %), la somnolence (9 %), la constipation (8 %), les vomissements (5 %) et les céphalées (5 %). Ces données cadrent avec les données présentées dans le tableau 1.1.

Sédation : La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, particulièrement chez les patients n'ayant jamais pris d'agents appartenant à cette classe.

La sédation pourrait notamment s'expliquer par la fatigue prolongée ressentie après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent de l'accoutumance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas grave, ils n'auront besoin d'aucun traitement, sauf d'être rassurés. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïdes doit être réduite et les autres causes de sédation doivent être recherchées. Parmi celles-ci, on compte : administration concomitante de dépresseurs du SNC, insuffisance hépatique ou rénale, métastases cérébrales, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. Si l'on a dû réduire la dose et que l'on observe que la douleur n'est pas bien maîtrisée, on peut augmenter la dose à nouveau avec prudence après trois ou quatre jours. Les étourdissements et l'instabilité peuvent être causés par une hypotension orthostatique, particulièrement chez les patients âgés ou affaiblis, et ils peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire qui se produit fréquemment en début de traitement par des analgésiques opioïdes; elles seraient dues à l'activation de la zone détente des chémorécepteurs, à la stimulation de l'appareil vestibulaire et au retard de l'évacuation gastrique. La prévalence des nausées diminue lors d'un traitement continu par les analgésiques opioïdes. À l'instauration d'une opiothérapie prolongée en vue de traiter une douleur chronique, on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez les patients atteints de cancer, parmi les causes de nausées, on doit soupçonner la constipation, l'obstruction intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coeliaque et l'utilisation concomitante de médicaments dotés de propriétés émétogéniques. Les nausées persistantes qui ne répondent pas à une réduction posologique peuvent être causées par une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent s'accompagner d'autres symptômes incluant l'anorexie, la satiété précoce, les vomissements et la plénitude abdominale. Ces symptômes répondent au traitement chronique à l'aide d'agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Pratiquement tous les patients deviennent constipés lorsqu'ils prennent des opioïdes sur une base régulière. Chez certains patients, surtout les personnes âgées ou alitées, il peut en résulter un fécalome. Il est essentiel d'en avertir les patients et d'instaurer un traitement intestinal approprié au début d'un traitement prolongé aux opioïdes. On doit au besoin administrer des laxatifs stimulants, des laxatifs émoullissants et prendre toutes autres mesures appropriées. Comme les fécalomes peuvent prendre la forme d'une diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

Les effets secondaires suivants ont été observés moins fréquemment au cours de l'administration d'analgésiques opioïdes et comprennent ceux signalés durant des études cliniques portant sur l'acétaminophène et le chlorhydrate de tramadol, qu'ils soient liés ou non à l'acétaminophène et au chlorhydrate de tramadol.

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

Les effets indésirables d'importance clinique mentionnés ci-dessous ont été observés pendant le traitement à une fréquence inférieure à 1 % dans les essais cliniques sur l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène.

Organisme entier :	douleur thoracique, frissons, syncope, syndrome de sevrage, réaction allergique
Troubles cardiovasculaires :	hypertension, aggravation de l'hypertension, hypotension, œdème déclive
Systèmes nerveux central et périphérique :	ataxie, convulsions, hypertonie, migraine, aggravation de la migraine, contractions musculaires involontaires, paresthésie, stupeur, vertige
Appareil digestif :	dysphagie, méléna, œdème de la langue
Troubles auditifs et vestibulaires :	acouphène
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques :	arythmie, palpitations, tachycardie
Troubles hépatiques et biliaires :	anomalie de la fonction hépatique, augmentation de la SGPT (ALAT), augmentation de la SGOT (ASAT)
Troubles métaboliques et nutritionnels :	perte de poids, hypoglycémie, hausse de la phosphatase alcaline, gain pondéral
Troubles de l'appareil locomoteur :	arthralgie
Troubles hématologiques et plaquettaires, troubles de la coagulation :	augmentation du temps de coagulation, purpura
Troubles psychiatriques :	amnésie, dépersonnalisation, dépression, emploi abusif de médicaments, labilité émotionnelle, hallucinations, impuissance, mauvais rêves, pensées anormales
Troubles érythrocytaires :	anémie
Appareil respiratoire :	dyspnée, bronchospasme
Troubles de la peau et des annexes cutanées :	dermatite, éruption érythémateuse
Appareil urinaire :	albuminurie, trouble de la miction, oligurie, rétention urinaire
Troubles de la vue :	vue anormale
Troubles des leucocytes et du SRE :	granulocytopenie et leucocytose

Autres effets indésirables cliniquement pertinents signalés avec le tramadol dans le cadre d'essais cliniques ou depuis la commercialisation

D'autres réactions, pour lesquelles aucune association causale avec le médicament n'a été déterminée, ont été signalées avec divers produits renfermant du tramadol. Vasodilatation, hypotension orthostatique, ischémie myocardique, œdème pulmonaire, réactions allergiques (comprenant l'anaphylaxie et l'urticaire, le syndrome de Stevens Johnson et le syndrome d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), dysfonction cognitive, difficulté à se concentrer, tendance suicidaire, hépatite, insuffisance hépatique, détérioration de l'asthme et saignements

gastro-intestinaux font entre autres partie de ces réactions. Hausse de la créatinine et des résultats des épreuves de la fonction hépatique font par ailleurs partie des anomalies des tests de laboratoire rapportées.

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.

Des cas de syndrome sérotoninergique (dont les symptômes peuvent comprendre une modification de l'état mental, une hyperréflexivité, de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'agitation, de la diaphorèse, des convulsions et le coma) ont été signalés chez des patients ayant reçu du tramadol en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques tels que les ISRS et les IMAO.

Les rapports reçus dans le cadre du programme de pharmacovigilance portant sur l'utilisation de produits contenant du tramadol font état, dans de rares cas, de délirium, de myosis, de mydriase et de troubles de l'élocution et, dans de très rares cas, de perturbations des mouvements, comme la dyskinésie ou la dystonie. Depuis la commercialisation de ces produits, on a signalé des cas d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, de fibrillation ventriculaire et de tachycardie ventriculaire.

Des cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients traités par 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, 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 prolongée d'opioïdes peut avoir un effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et ainsi entraîner un déficit androgénique pouvant se manifester de diverses façons (faible libido, impuissance, dysfonction érectile, aménorrhée, infertilité). On ignore s'il existe un lien de cause à effet entre les opioïdes et les manifestations cliniques de l'hypogonadisme, puisque jusqu'à présent, les divers facteurs (médicaux, physiques, comportementaux et psychologiques) susceptibles d'agir sur les taux d'hormones produites par les gonades n'ont pas été rigoureusement pris en compte dans les études. La présence de symptômes de déficit androgénique commande des analyses de laboratoire.

Hallucinations : Durant la postcommercialisation, des hallucinations visuelles et auditives ont été signalées aux doses thérapeutiques de tramadol chez davantage de patients âgés que de jeunes patients. Cela est conforme à la plus grande fréquence des facteurs de risque potentiels, soit polypharmacie, insuffisance hépatique et rénale et comorbidités chez les personnes âgées.

Autres effets indésirables d'importance clinique signalés antérieurement dans le cadre d'essais cliniques sur l'acétaminophène ou depuis la commercialisation

Les réactions allergiques (principalement les éruptions cutanées) ou les cas d'hypersensibilité secondaires à l'administration d'acétaminophène sont rares et, en général, l'interruption du traitement, accompagnée au besoin d'un traitement de soutien, permet de les atténuer. Plusieurs comptes rendus suggèrent que l'acétaminophène peut entraîner une hypoprothrombinémie en cas d'administration concomitante avec un agent coumarinique. Dans d'autres études, le temps de Quick n'a pas changé.

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

Interactions médicament-médicament

Tableau 1.2 Interactions médicamenteuses avec les comprimés tramadol/acétaminophène

Inhibiteurs de CYP2D6	
<i>Mécanisme</i>	Inhibition de l'enzyme se traduisant par une diminution du taux de métabolisme du tramadol

<i>Signification clinique</i>	<p>L'utilisation concomitante de comprimés de tramadol/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 de comprimés de tramadol/acétaminophène a été atteinte. Étant donné que le M1 est un agoniste μ-opioïde plus puissant, l'exposition plus faible au M1 peut entraîner une diminution des effets thérapeutiques et des signes et symptômes de sevrage aux opioïdes chez les patients qui avaient développé une dépendance physique au tramadol. Une augmentation de l'exposition au tramadol peut accroître ou prolonger les effets thérapeutiques, et augmenter ainsi le risque de survenue d'effets 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, Pharmacocinétique).</p>
<i>Conduite à tenir</i>	<p>Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur du CYP2D6 est requise, il faut suivre les patients de près pour déceler l'apparition de réactions indésirables y compris sevrage aux opioïdes, crises convulsives et syndrome sérotoninergique de même qu'un allongement de l'intervalle QTc pouvant entraîner des arythmies cardiaques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Métabolisme ultrarapide par le cytochrome P₄₅₀ (CYP) 2D6).</p> <p>En cas d'arrêt d'un traitement par un inhibiteur du CYP2D6, il faut envisager de diminuer la dose de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables. Il faut surveiller de près les patients pour déceler l'apparition d'effets indésirables y compris dépression respiratoire et sédation.</p>
<i>Exemples</i>	Quinidine, fluoxétine, paroxétine, amitriptyline et bupropion
Inhibiteurs du CYP3A4	
<i>Mécanisme</i>	Inhibition de l'enzyme se traduisant par une diminution du taux de métabolisme du tramadol
<i>Signification clinique</i>	<p>L'utilisation concomitante de comprimés de tramadol/acétaminophène 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 effets 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</p>

	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.
<i>Conduite à tenir</i>	<p>Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4 est requise, il faut envisager de réduire la dose de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables. Il faut suivre les patients de près en raison du risque accru d'effets 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 de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN a été atteinte.</p> <p>En cas d'arrêt d'un traitement par un inhibiteur du CYP3A4, il faut envisager d'augmenter la dose de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables. Il faut également suivre les patients de près pour déceler tout signe ou symptôme de sevrage aux opioïdes.</p>
<i>Exemples</i>	Antibiotiques macrolides (p. ex. érythromycine), antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole), inhibiteurs de la protéase (p. ex. ritonavir)
Inducteurs du CYP3A4	
<i>Mécanisme</i>	Induction de l'enzyme se traduisant par une hausse du taux de métabolisme du tramadol
<i>Signification clinique</i>	L'utilisation concomitante de comprimés de tramadol/acétaminophène 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. 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.
<i>Conduite à tenir</i>	<p>Si l'utilisation concomitante d'un inducteur du CYP3A4 est requise, il faut envisager d'augmenter la dose de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables. Il faut suivre les patients de près pour déceler tout signe de sevrage aux opioïdes.</p> <p>En cas d'arrêt d'un traitement par un inducteur du CYP3A4, il faut envisager de réduire la dose de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN et surveiller l'apparition de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique, ainsi que tout signe de sédation et de dépression respiratoire.</p> <p>L'effet analgésique du tramadol chez les patients sous carbamazépine, un inducteur du CYP3A4, peut être significativement réduit. Étant donné que la carbamazépine augmente le métabolisme du tramadol et en raison du risque de crises convulsives associé au tramadol, l'administration concomitante de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN et de carbamazépine n'est pas recommandée.</p>

<i>Exemples</i>	Rifampine, carbamazépine, phénytoïne
Benzodiazépines et autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) y compris l'alcool	
<i>Mécanisme</i>	Effet pharmacodynamique additif ou synergique
<i>Signification clinique</i>	En raison des effets pharmacologiques additifs, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool), ou de bêtabloquants augmente le risque d'hypotension, de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Si l'utilisation concomitante de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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'effets indésirables, y compris de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique.
<i>Conduite à tenir</i>	Il faut être prudent quand on administre TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN à des patients sous médicaments sérotoninergiques et surveiller l'apparition de signes d'effets indésirables. Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, il faut arrêter l'administration de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN.
<i>Exemples</i>	Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), antidépresseurs tricycliques (ATC), triptans, antagonistes du récepteur 5-HT ₃ , médicaments qui affectent le système de neurotransmission sérotoninergique (p. ex. mirtazapine et trazodone), certains myorelaxants (p. ex. cyclobenzaprine), inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex. linézolide et bleu de méthylène, lithium ou millepertuis commun), précurseurs de la sérotonine comme le L-tryptophane, et les médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine ou qui altèrent le métabolisme du tramadol (inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4).
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	
<i>Mécanisme</i>	Effet pharmacodynamique additif ou synergique
<i>Signification clinique</i>	L'utilisation concomitante de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN et d'un IMAO ou l'utilisation de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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	
<i>Mécanisme</i>	Effet pharmacodynamique additif ou synergique
<i>Signification clinique</i>	Une acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) causée par une accumulation d'acide pyroglutamique (5-oxoprolinémie) a été signalée avec l'utilisation concomitante de doses thérapeutiques d'acétaminophène et de floxacilline. Les patients signalés comme étant le plus à risque sont les personnes âgées, les femmes et les patients atteints d'une maladie sous-jacente telle qu'un sepsis, une fonction rénale anormale ou une malnutrition. L'état de la plupart des patients s'améliore après l'arrêt d'un ou des deux médicaments.
<i>Conduite à tenir</i>	La prudence est de mise lorsque la floxacilline est utilisée en même temps que l'acétaminophène. Si l'administration concomitante est nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement le patient afin de détecter la survenue de troubles acido-basiques, à savoir d'une AMTAE, et de rechercher également la présence de 5-oxoproline dans l'urine. Si une AMTAE est soupçonnée, il faut cesser de prendre TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN et/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>	L'administration concomitante de tramadol et de cimétidine ne modifie pas de façon cliniquement significative la pharmacocinétique du tramadol.
<i>Conduite à tenir</i>	Surveiller les patients 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 TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN et de médicaments qui allongent l'intervalle QTc. Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes comprennent, mais sans s'y limiter, les exemples de la liste ci-dessous. Les classes chimiques/pharmacologiques sont énumérées lorsque certains membres de la classe, bien que pas nécessairement tous, sont impliqués dans l'allongement de l'intervalle QTc et/ou les torsades de pointes.

- antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide)
- antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone)
- antiarythmiques de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone)
- antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone)
- antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs
- tricycliques/tétracycliques [p. ex. amitriptyline, imipramine, maprotiline])
- opioïdes (p. ex. méthadone)
- antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus)
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine)
- pentamidine
- antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine)
- antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole)
- dompéridone
- antagonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex. ondansétron)
- inhibiteurs de tyrosine kinase (p. ex. sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib)
- trioxyde d'arsenic
- inhibiteur des histones désacétylases (p. ex. vorinostat)
- agonistes des récepteurs β 2-adrénrgiques (p. ex. salmétérol, formotérol)

Médicaments qui affectent les électrolytes

L'utilisation de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 effets indésirables cliniquement pertinents signalés avec le tramadol dans le cadre d'essais cliniques ou depuis la commercialisation; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque](#)).

Interactions médicament-aliments

L'administration de comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène pendant les repas entraîne un allongement du t_{max} du tramadol et de l'acétaminophène d'environ 35 minutes et de près d'une heure respectivement. Cependant, la C_{max} et l'ASC de chacun des constituants ne sont pas affectées. On ignore si cette différence a une portée clinique quelconque.

Interactions médicament-mode de vie

La consommation concomitante d'alcool est à éviter (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), l'encadré [Mises en garde et précautions importantes](#)).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

TRAMADOL/ACETAMINOPHEN ne doit être administré qu'aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques (p. ex. analgésiques non opioïdes) sont inefficaces ou non tolérées.

Les comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN doivent être avalés entiers. Le fait de couper, casser, écraser, mâcher ou dissoudre TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN peut entraîner des effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

En cas de douleur aiguë, on recommande d'utiliser TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN pendant tout au plus 7 jours, et d'administrer la plus faible dose nécessaire à l'obtention d'un soulagement satisfaisant.

Toutes les doses d'opioïdes sont associées à un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente avec la dose. Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, car la probabilité d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur ainsi que du niveau de tolérance du patient. De plus, il faut évaluer systématiquement l'intensité de la douleur pour établir la dose la plus adéquate et déterminer s'il faut poursuivre l'administration de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement de la dose, Ajustement ou réduction de la posologie](#) ci-après).

Considérations posologiques

Les comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN (chlorhydrate de tramadol et acétaminophène) doivent être utilisés uniquement pendant la période postopératoire chez les patients qui peuvent prendre des médicaments par voie orale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires](#)).

L'administration de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN par voie rectale n'est pas indiquée.

Les comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN ne doivent pas être administrés en concomitance avec d'autres préparations contenant de l'acétaminophène ou du tramadol.

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN peut être administré avec ou sans nourriture.

On ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN. 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 possiblement entraîner des conséquences médicales graves (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire](#); et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu](#)).

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes

Pour le traitement de la douleur, la dose de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN est de 1 ou 2 comprimés au besoin toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à un maximum de 8 comprimés par jour.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Patients atteints d'insuffisance rénale : TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Ajustement de la dose

L'ajustement de la dose est la clé du succès du traitement par les analgésiques opioïdes. **L'optimisation de la dose en fonction de la douleur ressentie par le patient devrait viser l'administration de la plus faible dose permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique global, soit d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets indésirables acceptables.**

Les ajustements posologiques doivent être fondés sur la réponse clinique du patient.

Personnes âgées

Des cas de dépression respiratoire ont été signalés chez des personnes âgées qui ne présentaient pas de tolérance aux opioïdes ou qui prenaient d'autres agents entraînant un risque de dépression respiratoire et chez qui le traitement a été entrepris à une dose élevée. Il faut entreprendre le traitement par TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN à une dose faible, et augmenter celle-ci lentement et graduellement jusqu'à l'obtention des effets souhaités (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'emploi des comprimés TEVA-TRAMADOL / ACETAMINOPHEN n'est pas recommandé chez les moins de 18 ans.

Utilisation avec des médicaments non opioïdes

Si le patient reçoit déjà un analgésique non opioïde, on peut continuer à l'administrer. Si son administration est interrompue, il faudra envisager d'augmenter la dose de l'opioïde pour compenser l'effet de l'analgésique non opioïde. TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN peut être utilisé sans danger en concomitance avec des analgésiques non opioïdes administrés aux doses habituelles.

Prise en charge de patients ayant besoin de médicament de secours

Si TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN.

Ajustement ou réduction de la posologie

L'administration prolongée d'opioïdes, y compris TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, tend à entraîner une dépendance physique, accompagnée ou non de dépendance psychologique. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, la rhinorrhée, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes gastriques, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements. Il ne faut pas arrêter brusquement l'administration de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Dépendance/Tolérance](#)).

Après avoir obtenu un soulagement adéquat de la douleur modérée ou intense, il faut essayer régulièrement de réduire la dose d'opioïde. Il pourrait être possible d'administrer de plus petites doses ou d'interrompre complètement le traitement si un changement dans l'état de

santé physique ou mentale du patient le permet. Les patients qui suivent un traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Les symptômes sont généralement légers chez les patients traités de façon appropriée par des analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La réduction de la dose doit être adaptée au patient et menée sous supervision médicale.

Il faut avertir le patient que la réduction de la dose d'opioïde ou l'arrêt de traitement par un opioïde réduisent sa tolérance à ce médicament. Si le traitement doit être repris, le patient doit l'entreprendre à la dose la plus faible puis l'augmenter graduellement pour éviter un surdosage.

Mise au rebut

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN ne doit pas être utilisé devant des enfants, car ceux-ci pourraient reproduire le geste.

On ne doit jamais jeter TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament. Les quantités inutilisées ou périmées de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN doivent être éliminées de façon adéquate dès qu'elles ne sont plus nécessaires pour éviter que d'autres personnes, y compris les enfants et les animaux de compagnie, ne soient exposés accidentellement au médicament. Si on doit temporairement conserver le médicament avant sa mise au rebut, 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 connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région, même en l'absence de symptômes.

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN étant un produit d'association, le tableau clinique du surdosage peut comprendre des signes et symptômes de toxicité du tramadol, 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 dose excessive de tramadol ont également été signalés.

Symptômes

Tramadol

Les conséquences potentielles graves du surdosage comprennent la dépression respiratoire, le syndrome sérotoninergique, l'hyponatrémie, la léthargie, le coma, les convulsions, la leucoencéphalopathie toxique, la leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée, l'arrêt cardiaque et la mort. De plus, on a signalé des cas d'allongement de l'intervalle QT chez des patients en surdosage.

Des comptes rendus de pharmacovigilance font état de décès par suite de surdosage intentionnel ou non. Les symptômes initiaux d'une dose excessive de tramadol peuvent comprendre la dépression respiratoire et/ou des convulsions. Dans le traitement du surdosage, il faut d'abord et avant tout voir à maintenir une ventilation adéquate en plus du traitement de soutien.

Acétaminophène

Les conséquences potentielles graves du surdosage sont la nécrose hépatique centrolobulaire, qui conduit à l'insuffisance hépatique et au décès. Nécrose tubulaire rénale, hypoglycémie et troubles de la coagulation peuvent également survenir. Les premiers symptômes du surdosage d'acétaminophène, visibles dans les 24 heures, sont l'irritabilité gastro-intestinale, l'anorexie, les nausées, les vomissements, des malaises, la pâleur et la diaphorèse. Les signes cliniques et biochimiques d'intoxication hépatique peuvent être absents jusqu'à 48 à 72 heures après l'ingestion. Quand bien même la victime ne présente pas de symptôme, une aide d'urgence doit être obtenue immédiatement en cas de surdosage, et un traitement doit être amorcé.

Traitement

L'ingestion d'une surdose unique ou répétée de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN peut occasionner un surdosage polymédicamenteux menaçant le pronostic vital; il est recommandé de consulter un centre antipoison. L'estomac doit être vidé sans délai, et dans les cas d'intoxication grave, il est nécessaire de mettre en place des mesures de soutien vigoureuses.

Lors du traitement d'un surdosage de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, il faut avant tout maintenir une ventilation adéquate tout en appliquant un traitement de soutien général. Une hypotension est généralement d'origine hypovolémique et devrait répondre à l'administration de liquides. Des mesures de soutien (incluant oxygène et vasopresseurs) doivent être prises au besoin face au choc circulatoire et à l'œdème pulmonaire qui peuvent accompagner le surdosage. L'arrêt cardiaque ou les arythmies cardiaques peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation. Une intubation doit être envisagée avant d'effectuer le lavage gastrique d'un patient inconscient et, si nécessaire, pour fournir une respiration assistée.

La naloxone neutralise certains symptômes (pas tous), mais accroît aussi le risque de convulsions. 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

Mécanisme d'action

Tramadol

Le tramadol est un opioïde analgésique à action centrale. Bien que son mode d'action ne soit pas complètement élucidé, au moins deux mécanismes d'action complémentaires ressortent des tests menés chez les animaux : la liaison du composé parent et de son métabolite M1 aux récepteurs opioïdes μ et une faible inhibition du recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine.

L'activité opioïde est due à la liaison de faible affinité du composé parent aux récepteurs opioïdes μ , et à celle, plus forte, de son métabolite *O*-déméthylé M1. Dans les modèles animaux, l'activité analgésique du métabolite M1 est jusqu'à 6 fois plus puissante que celle du tramadol, et son affinité pour les récepteurs μ , jusqu'à 200 fois plus élevée. Dans plusieurs tests menés chez l'animal, l'analgésie provoquée par le tramadol n'est que partiellement abolie par la naloxone, antagoniste des opiacés. Chez l'humain, la contribution du tramadol et du métabolite M1 à l'analgésie dépend de la concentration plasmatique de chacune des deux entités (voir [Pharmacocinétique](#)).

Tout comme d'autres analgésiques opioïdes, le tramadol inhibe *in vitro* le recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine. Ces mécanismes peuvent contribuer chacun de leur côté aux effets analgésiques globaux du tramadol.

Outre l'analgésie, l'administration de tramadol peut produire une pléthore de symptômes (comme entre autres des étourdissements, de la somnolence, des nausées, de la constipation, de la sudation et du prurit) semblables à ceux des opioïdes. Contrairement à la morphine, le tramadol n'entraîne pas de libération d'histamine. Aux doses thérapeutiques, le tramadol n'a

aucun effet sur la fréquence cardiaque, la fonction ventriculaire gauche ou l'indice cardiaque. Des cas d'hypotension orthostatique ont cependant été observés.

Acétaminophène

L'acétaminophène est un analgésique n'appartenant ni à la classe des opioïdes, ni à celle des salicylates.

Association tramadol/acétaminophène

Dans les modèles animaux standard, l'association tramadol et acétaminophène a produit des effets synergiques, c'est-à-dire que pour produire un effet analgésique donné, il a fallu administrer beaucoup moins de chacun des deux agents que ce qu'il aurait fallu si leurs effets avaient été simplement additifs. L'effet analgésique du tramadol culmine au bout de 2 à 3 heures et dure un certain temps, de sorte qu'avec l'acétaminophène — un agent à début d'action rapide, mais qui procure une analgésie de courte durée —, les bienfaits globaux pour le patient sont nettement supérieurs à ceux des deux agents pris 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'antré 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

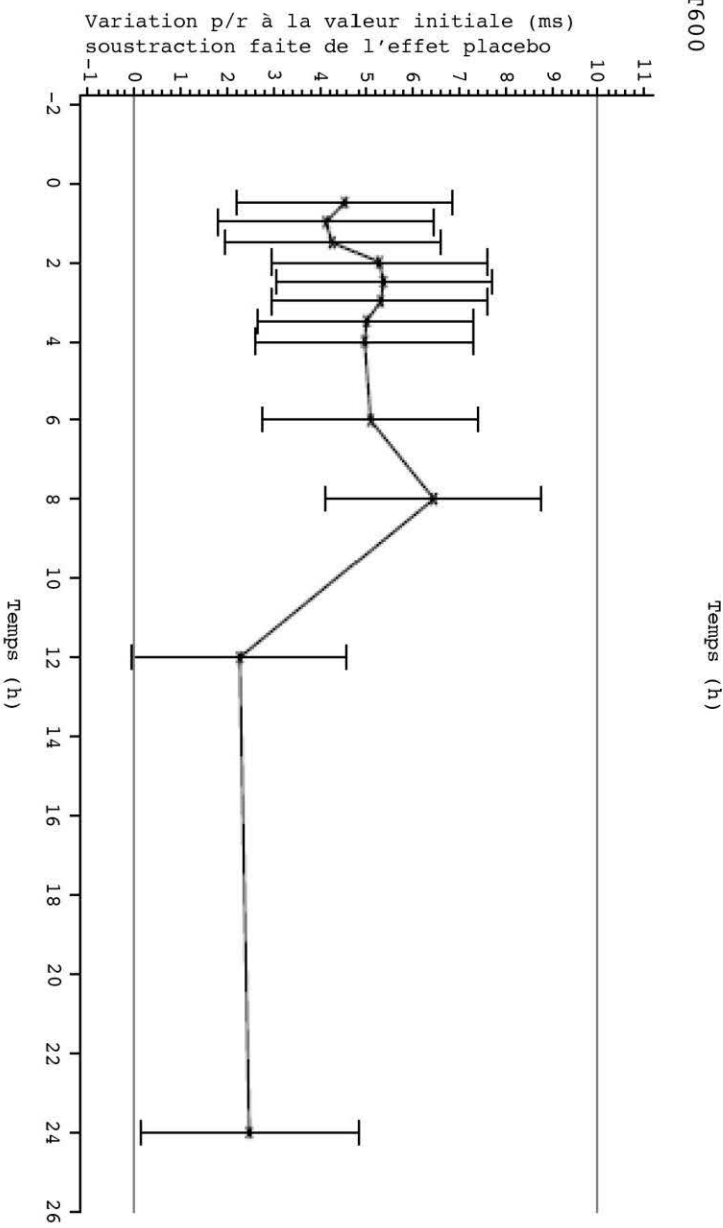
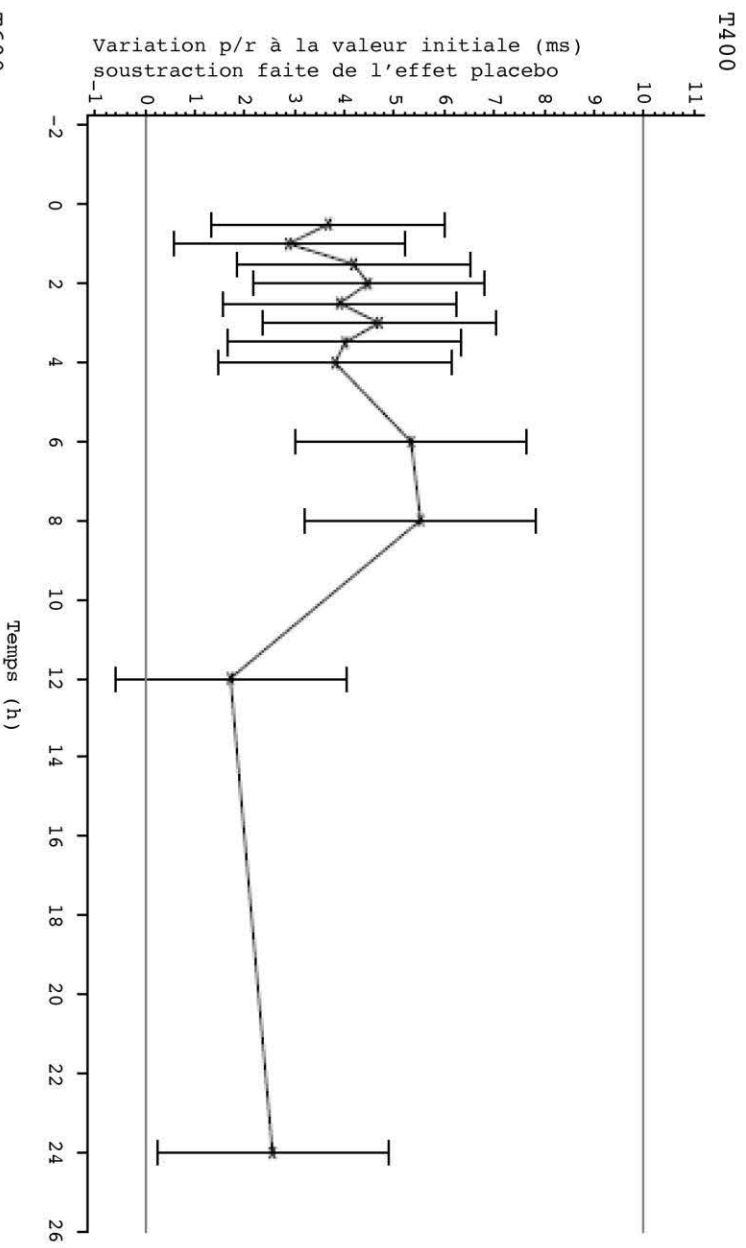
Les opioïdes peuvent influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou l'axe gonadotrope. On peut observer certains changements, comme une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du cortisol et de la testostérone plasmatiques. Des signes et des symptômes cliniques pourraient se 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 de comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène 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 effets indésirables cliniquement pertinents signalés avec le tramadol dans le cadre des essais cliniques ou de la pharmacovigilance; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments allongeant l'intervalle QTc; POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique; SURDOSAGE**).



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 ADMINISTRATION](#)).

Pharmacocinétique

Tramadol

Le tramadol est administré sous forme de racémate, aussi retrouve-t-on dans la circulation chacun des énantiomères ((+) et (-)) du tramadol et de son métabolite M1. Les paramètres pharmacocinétiques du tramadol et de l'acétaminophène présents dans le plasma après administration d'un seul comprimé sont présentés dans le tableau 1.3. Le tramadol est absorbé plus lentement que l'acétaminophène, mais sa demi-vie est plus longue.

Tableau 1.3 — Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm ÉT) des énantiomères (+) et (-) du tramadol et du métabolite M1 ainsi que de l'acétaminophène après administration d'une dose unique d'un comprimé de tramadol/ acétaminophène à 37,5 mg/325 mg à des volontaires

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 _½ (h)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	6,2 (1,6)	2,5 (0,6)

^a Pour l'acétaminophène, la C_{max} est en mcg/mL.

Une étude de pharmacocinétique comportant l'administration d'une dose unique d'un comprimé de l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène à des volontaires a montré qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses entre le tramadol et l'acétaminophène. Cependant, après administration de doses orales multiples jusqu'à atteinte de l'état d'équilibre, la biodisponibilité du tramadol et du métabolite M1 était plus faible dans le cas du tramadol en

association que dans le cas du tramadol seul. La diminution de l'ASC a été de 14 % pour le (+)-tramadol, de 10,4 % pour le (-)-tramadol, de 11,9 % pour le (+)-M1 et de 24,2 % pour le (-)-M1. On ne connaît pas la cause exacte de cette diminution de la biodisponibilité. Par comparaison avec celle observée avec l'acétaminophène seul, aucune modification de la pharmacocinétique de l'acétaminophène n'a été observée par suite de l'administration de doses orales uniques ou multiples de comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène.

Absorption

La biodisponibilité absolue du tramadol issu des comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène n'a pas été déterminée. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de chlorhydrate de tramadol, la biodisponibilité absolue du produit s'élève à environ 75 % en moyenne. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes du tramadol et du métabolite M1 racémiques s'observent respectivement 2 et 3 heures environ après l'administration de deux comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène.

La concentration plasmatique d'acétaminophène culmine en moins d'une heure et n'est pas affectée par l'administration concomitante de tramadol. L'absorption de l'acétaminophène, après administration orale de comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène, a lieu principalement dans l'intestin grêle.

Effet des aliments

L'administration de comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène pendant les repas entraîne un allongement du t_{max} du tramadol et de l'acétaminophène d'environ 35 minutes et de près d'une heure respectivement. Cependant, la C_{max} et l'ASC de chacun des constituants ne sont pas affectées. On ignore si cette différence a une portée clinique quelconque.

Distribution

Le volume de distribution du tramadol, après administration d'une dose intraveineuse de 100 mg, est de 2,6 L/kg chez l'homme et de 2,9 L/kg chez la femme. Le taux de liaison du tramadol aux protéines plasmatiques, qui semble être indépendant de la concentration jusqu'à concurrence de 10 mcg/mL, est d'environ 20 % chez l'humain. On observe de saturation des sites de liaison qu'à des concentrations dépassant l'intervalle posologique pertinent sur le plan clinique.

L'acétaminophène semble se distribuer dans la plupart des tissus de l'organisme, à l'exception du tissu adipeux. Son volume de distribution apparent est d'environ 0,9 L/kg. L'acétaminophène se lie peu aux protéines plasmatiques (environ 20 %).

Métabolisme

Après administration orale, le tramadol subit un important métabolisme, assuré par de nombreuses voies, dont celles du CYP2D6 et du CYP3A4, à quoi s'ajoute la conjugaison du composé parent et des métabolites. Environ 30 % de la dose est excrétée telle quelle par voie

urinaire, tandis que 60 % sont éliminées sous forme de métabolites. Les principales voies métaboliques sont la *N*-déméthylation et la *O*-déméthylation, ainsi que la glucuroconjugaison et la sulfatation dans le foie. Dans les modèles animaux, le métabolite M1 (*O*-desméthyltramadol) est doté d'une activité 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](#)).

D'après une analyse de pharmacocinétique de population basée sur des études de phase I menées chez des sujets en bonne santé, les concentrations de tramadol sont environ 20 % plus élevées chez les « métaboliseurs lents du CYP2D6 » que chez les « métaboliseurs rapides du CYP2D6 », tandis que les concentrations de M1 sont plus faibles de 40 %. Des études d'interactions médicamenteuses menées *in vitro* avec des microsomes hépatiques humains montrent que les inhibiteurs du CYP2D6, comme la quinidine ainsi que la fluoxétine et ses métabolites, la norfluoxétine et l'amitriptyline, inhibent le métabolisme du tramadol à divers degrés. On ignore quelles sont les répercussions pharmacologiques globales de ces modifications sur l'efficacité et l'innocuité. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine ou d'IMAO peut faire augmenter le risque d'effets indésirables, de convulsions et de syndrome sérotoninergique entre autres (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Acétaminophène

Principalement hépatique, le métabolisme de l'acétaminophène, qui suit une cinétique d'ordre un, comprend trois voies principales distinctes :

- a. la glucuroconjugaison;
- b. la sulfatation; et
- c. l'oxydation par des oxydases à fonction mixte dépendantes du cytochrome P₄₅₀, qui transforment d'abord le composé en un métabolite intermédiaire réactif, lequel est ensuite conjugué au glutathion puis métabolisé à nouveau pour finir en dérivés conjugués à la cystéine et à l'acide mercapturique. Les principales isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ concourant à ces voies métaboliques semblent être le CYP2E1, ainsi que le CYP1A2 et le CYP3A4 dans une voie accessoire.

Chez les adultes, la majeure partie de l'acétaminophène est conjugué à l'acide glucuronique et, à un moindre degré, à l'ion sulfate. Ces métabolites — glucuroconjugué, sulfoconjugué et glutathionoconjugué — sont dépourvus d'activité biologique. Chez les prématurés, les nourrissons et les jeunes enfants, c'est le sulfoconjugué qui prédomine.

Excrétion

Le tramadol est éliminé principalement par métabolisme hépatique, suivi par une excrétion rénale des métabolites. Après administration de comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène, la demi-vie d'élimination plasmatique du tramadol et du métabolite M1 racémiques est d'environ 5 à 6 et d'environ 7 heures respectivement. La demi-vie d'élimination plasmatique apparente du tramadol racémique s'allonge à 7 à 9 heures en cas d'administration de doses multiples de l'association médicamenteuse.

La demi-vie de l'acétaminophène, chez l'adulte, est d'environ 2 à 3 heures. Elle est légèrement plus courte chez les enfants et un peu plus longue chez les nouveau-nés et les cirrhotiques. L'acétaminophène est éliminé principalement sous forme de glucuroconjugés et de sulfoconjugés, transformation qui s'opère de manière dose-dépendante. Moins de 9 % de l'acétaminophène est excrété tel quel dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants

Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre les comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN. La pharmacocinétique des comprimés d'association chlorhydrate de tramadol/acétaminophène n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées

Une analyse de pharmacocinétique de populations effectuée à partir des données d'essais cliniques menés chez 55 patients de 65 à 75 ans et chez 19 patients de plus de 75 ans recevant du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène pour traiter des douleurs chroniques montre qu'il n'y a pas de variation importante de la pharmacocinétique du tramadol et l'acétaminophène observée chez les personnes âgées, dans la mesure où leurs fonctions hépatique et rénale sont normales.

Sexe

Dans quatre études de phase I menées chez 50 sujets de sexe masculin et 34 sujets de sexe féminin en bonne santé ayant reçu du chlorhydrate de tramadol et de l'acétaminophène en association, la clairance du tramadol était plus élevée chez les femmes (20 %) que chez les hommes. 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, Fonction respiratoire, Populations particulières, Travail, accouchement et allaitement](#)

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

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique et la tolérabilité de l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, comme le tramadol et l'acétaminophène subissent tous deux un métabolisme hépatique important, l'administration des comprimés d'association chlorhydrate de tramadol/acétaminophène n'est pas recommandée chez ces patients (voir **[MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique](#)**).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. D'après des études portant sur le tramadol seul, l'excrétion du tramadol et de son métabolite M1 serait réduite chez les patients chez qui la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. Toujours d'après ces études, la quantité totale de tramadol et de métabolite M1 éliminée après une séance de dialyse de 4 heures est inférieure à 7 % de la dose administrée d'après les études sur le tramadol seul. TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **[CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)**).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C, dans un contenant fermé hermétiquement. 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 TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN en lieu sûr.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN est offert en flacons de PEHD de 100 comprimés et en boîtes de 60 comprimés en doses unitaires. Les comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN contiennent deux analgésiques à action centrale en association, le tramadol et l'acétaminophène. Chaque comprimé pelliculé couleur pêche en forme de capsule portant la mention « T37.5 » d'un côté et « A325 » de l'autre contient 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène comme ingrédients médicinaux. Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, amidon de maïs pré-gélifié, cellulose microcristalline (Avicel PH-101 et Avicel PH-102), dioxyde de titane, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, Kollicoat IR, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol 3350, stéarate de magnésium et talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

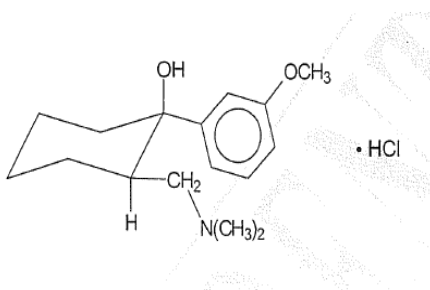
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de tramadol

Dénomination systématique : Chlorhydrate de (±)-*cis*-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de tramadol se présente sous forme poudre cristalline inodore blanche à blanc cassé, dont le point de fusion se situe entre 180 °C et 183 °C.

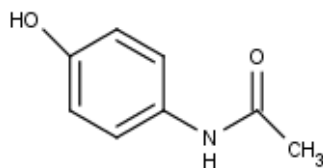
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Acétaminophène

Dénomination systématique : *N*-(4-Hydroxyphényl)acétamide

Formule et masse moléculaires : $C_8H_9NO_2$ 151,16 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acétaminophène se présente sous forme de poudre inodore blanche, dont le point de fusion se situe entre 168 °C et 172 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Code de l'étude et objectif : Menée par Pharma Medica, l'étude 2008-1663 avait pour but de comparer la biodisponibilité des comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN à 37,5 mg / 325 mg (Teva Canada Limitée, Canada) à celle du produit de référence — Tramacet 37,5 mg / 325 mg (tramadol/acétaminophène de Janssen-Ortho Inc., Canada) — chez 28 sujets de l'un ou l'autre sexe en bonne santé, non-fumeurs et à jeun. Les résultats de cet essai sont présentés dans le tableau ci-après.

(±)-Tramadol total (1 × 37,5 mg de tramadol) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	917,397 953,493 (29)	949,712 979,357 (27)	96,60	93,31 – 100,00
ASC _i (ng•h/mL)	988,518 1036,605 (33)	1024,611 1064,670 (30)	96,48	92,73 – 100,38
C _{max} (ng/mL)	117,234 120,989 (26)	123,215 126,014 (23)	95,15	89,73 – 100,89
t _{max} [§] (h)	1,51 (49)	1,36 (53)		
t _½ [§] (h)	6,13 (20)	6,18 (18)		

* Comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 37,5 mg/325 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés Tramacet 37,5 mg/325 mg (Janssen-Ortho Inc., Canada, achetés au Canada).

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Acétaminophène (1 × 325 mg d'acétaminophène) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	16271,2 16700,5 (23)	15732,9 15980,7 (20)	103,42	99,99 - 106,98
ASC _I (ng•h/mL)	16717,9 17179,1 (24)	16178,5 16448,3 (20)	103,33	99,91 - 106,88
C _{max} (ng/mL)	4753,0 4986,8 (30)	4395,1 4558,9 (30)	108,14	97,82 - 119,55
t _{max} [§] (h)	0,82 (84)	0,89 (82)		
t _½ [§] (h)	5,71 (24)	5,89 (24)		

* Comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 37,5 mg/325 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés Tramacet 37,5 mg/325 mg (Janssen-Ortho Inc., Canada, achetés au Canada).

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Études à dose unique

Au cours d'études à double insu contrôlées par placebo et substance active administrés en doses uniques à des patients souffrant de douleur postchirurgicale, l'administration de deux comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène en association selon un plan factoriel a soulagé davantage les patients que l'administration du placebo ou que l'administration de la même dose de chacun des principes actifs isolément. Le soulagement de la douleur a débuté plus tôt avec comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène qu'avec le tramadol seul. En effet, l'analgésie a commencé à se manifester en moins d'une heure. La durée du soulagement a été plus longue avec l'administration des comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène qu'avec l'administration d'acétaminophène seul. En règle générale, l'ampleur de l'analgésie obtenue était comparable à celle produite par l'agent de comparaison (ibuprofène). Dans une autre étude à dose unique, l'administration de l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène à raison de 37,5 mg/325 mg ou de 75 mg/650 mg a produit un soulagement dose-dépendant significativement supérieur, sur le plan statistique, à celui apporté par le placebo chez des patients souffrant de douleur postchirurgicale à la suite d'une intervention buccale.

Études sur le traitement de la douleur aiguë

L'étude **CAPSS-105** a évalué l'innocuité et l'efficacité de comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène dans le traitement des poussées douloureuses d'arthrose du genou ou de la hanche. Au nombre de 308, tous les sujets répartis aléatoirement ont été inclus dans la population en intention de traitement et dans la population évaluable eu égard à l'innocuité. Parmi ces sujets, 197 ont reçu l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène (soit 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) comme dose initiale) et 111 ont reçu le placebo. Les deux groupes étaient semblables en ce qui a trait aux paramètres démographiques comme l'âge et le sexe. La majorité des sujets ont désigné le genou (77,9 %) comme articulation ciblée. Après avoir reçu la dose initiale, les sujets ont pris un ou deux comprimés de l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène à 37,5 mg/325 mg, ou un placebo aux 4 à 6 heures, au besoin. Dans l'ensemble, l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène s'est avérée plus efficace que le placebo pour soulager la douleur causée par une poussée d'arthrose. Au cours des jours 1 à 5, le produit combiné a été plus efficace que le placebo pour réduire le score quotidien moyen d'intensité de la douleur (différence statistiquement significative, $p < 0,001$) et pour augmenter le score quotidien moyen de soulagement de la douleur ($p < 0,001$).

L'étude **CAPSS-115** visait à comparer les effets de l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène avec ceux de l'association acétaminophène/codéine chez des sujets souffrant de douleur postchirurgicale consécutive à une intervention orthopédique ou abdominale. Après répartition aléatoire des 306 sujets, 98 ont reçu l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène, 109 l'association acétaminophène/phosphate de codéine (30 mg) et 99 le placebo. Les paramètres démographiques et les caractéristiques de départ ne présentaient pas de différence cliniquement significative entre les trois groupes. L'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène s'est avérée supérieure au placebo (différence statistiquement significative) dans les trois principaux critères d'efficacité évalués, soit TOTPAR (*total pain relief* [soulagement total de la douleur] ($p = 0,004$)), SPID (*Sum of Pain Intensity Difference* [somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur] ($p = 0,015$)) et SPRID (*Sum of Total Pain Relief and Sum of Pain Intensity Difference* [somme des différences entre les scores de soulagement total de la douleur et somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur] ($p = 0,005$)).

Études sur le traitement de la douleur chronique

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

Chacune des études a débuté par une période d'ajustement posologique d'environ 10 jours, suivie d'une période d'entretien au cours de laquelle les sujets ont pris un à deux comprimés (soit 37,5 mg à 75 mg de chlorhydrate de tramadol/325 mg à 650 mg d'acétaminophène) aux 4 à 6 heures, jusqu'à concurrence de 8 comprimés par jour. Dans chacune des trois études, la durée du traitement a été de 90 jours et les doses quotidiennes moyennes, de 4,1 à 4,2 comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène.

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

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

CAPSS-114

L'étude CAPSS-114 comprenait 306 sujets souffrant d'arthrose symptomatique depuis au moins un an et qui, malgré l'administration de doses stables de célécoxib (≥ 200 mg/jour) ou de rofécoxib (25 mg/jour) pendant au moins 2 semaines, continuaient à ressentir une douleur arthrosique modérée ou intense ($\geq 50/100$ à l'échelle ÉVA). Aucun autre médicament ou antidouleur que le médicament à l'étude ou l'inhibiteur sélectif de la COX-2 n'étaient permis durant l'étude. Les sujets traités par les comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène ont reçu en moyenne 155 mg de tramadol et 1346 mg d'acétaminophène pendant l'étude.

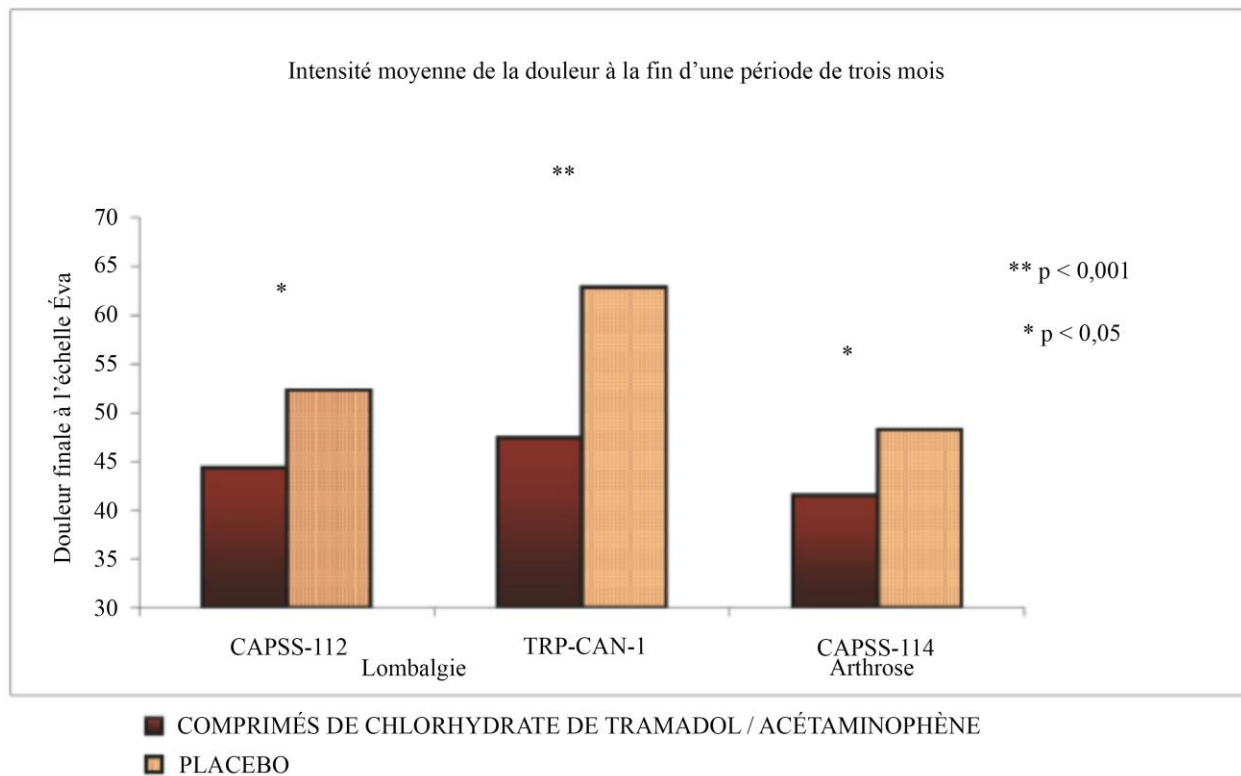
CAPSS-112 et TRP-CAN-1

Les études CAPSS-112 et TRP-CAN-1 ont été menées chez 654 patients présentant une lombalgie chronique d'intensité que l'on qualifierait d'au moins modérée à l'échelle ÉVA (40/100 mm), et assez importante pour que les patients aient dû prendre des médicaments quotidiennement pendant les trois mois précédant l'étude. Les doses quotidiennes moyennes de comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène étaient respectivement de 159 mg/1391 mg dans l'étude CAPSS-112 et de 158 mg/1369 mg dans l'étude TRP-CAN-1.

N° de l'étude	Âge moyen (intervalle)	Critères d'évaluation primaires	Produit à l'essai	Produit de comparaison
			Comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène	Placebo
PRI/TRP-CAN-1	55,7 (22 – 76)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (ÉVA 100 mm)	67,90 ± 14,95	67,60 ± 15,53
			47,40 ± 31,39	62,90 ± 27,50
			Comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène p/r au placebo, $p < 0,001$	
CAPSS-112	57,5 (25 – 82)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (ÉVA 100 mm)	71,10 ± 14,54	68,80 ± 14,87
			44,40 ± 30,59	52,30 ± 29,11
			Comprimés de chlorhydrate de tramadol	

			et d'acétaminophène p/r au placebo, $p = 0,015$	
CAPSS-114	49,6 (19 – 75)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (ÉVA 100 mm)	69,00 ± 12,52	69,50 ± 13,17
			41,5 ± 26,0	48,30 ± 26,63
			Comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène p/r au placebo, $p = 0,025$	

La figure ci-dessous présente les scores moyens d'intensité de la douleur à la fin d'une période de traitement de trois mois.



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Tramadol

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

agoniste à l'endroit des récepteurs opioïdes μ et une faible inhibition du recaptage des monoamines par les neurones. Cette double activité a été observée aussi bien au cours des études *in vitro* que dans des modèles non cliniques d'antinociception chez les animaux. Dans les études *in vitro*, la concentration de tramadol nécessaire pour inhiber la fixation aux récepteurs opioïdes μ natifs était proche de celle avec laquelle le tramadol inhibe le recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine. En effet, la valeur de K_1 relative à la fixation aux récepteurs opioïdes μ est de 2,1 μM , et celle correspondant à l'inhibition du recaptage des monoamines, d'environ 1 μM . L'affinité du tramadol pour les récepteurs opioïdes recombinants humains ($K_1 = 17 \mu\text{M}$) est légèrement plus faible que celle pour les récepteurs du rat. Outre son effet analgésique, le tramadol peut produire une pléthore de symptômes typiques des opioïdes.

Le tramadol est efficace dans divers modèles d'analgésie : douleurs aiguës, toniques, chroniques et neuropathiques. Dans certaines de ces études, des antagonistes spécifiques ont été utilisés pour vérifier le mécanisme en vertu duquel le tramadol exerce une action antinociceptive. Par exemple, contrairement à l'antinociception produite par la morphine, qui est complètement abolie par l'administration de naloxone, celle produite par le tramadol ne l'est que partiellement. De plus, bien que l'action antinociceptive de la morphine ne soit pas affectée par la yohimbine (un antagoniste α_2 -adrénergique) et la ritansérine (un antagoniste sérotoninergique), chacun de ces antagonistes réduit l'effet antinociceptif du tramadol. Ces études pharmacologiques donnent à penser que les deux mécanismes — activité agoniste sur les récepteurs μ et inhibition du recaptage des monoamines — participent à l'effet antinociceptif du tramadol.

Dans les études d'interactions médicamenteuses effectuées avec le tramadol, une augmentation substantielle de la toxicité a été observée après prétraitement par la tranylcypromine (un IMAO). L'administration concomitante de barbituriques et d'atropine a réduit l'effet antinociceptif du tramadol, lequel a du reste été presque complètement aboli par la tranylcypromine. La physostigmine a potentialisé l'effet antinociceptif d'une dose inframaximale de tramadol. Enfin, étant donné que le tramadol se lie peu aux protéines plasmatiques et qu'il n'induit pas les enzymes hépatiques, le risque d'interactions médicamenteuses dues à un déplacement d'autres médicaments de leurs sites de liaison ou à l'induction enzymatique est considéré comme peu probable.

Acétaminophène

L'acétaminophène est aussi un analgésique à action centrale. Bien qu'on ne connaisse ni son site ni son mode d'action précis, on croit qu'il agit en augmentant le seuil de la douleur. Son action analgésique pourrait découler d'une inhibition de la voie de l'oxyde nitrique, dans laquelle plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs — dont le *N*-méthyl-D-aspartate et la substance P — jouent un rôle.

Association tramadol/acétaminophène

Certaines associations d'analgésiques ayant des modes d'action différents produisent soit un effet analgésique plus puissant, soit des effets secondaires moins nombreux. L'efficacité de combinaisons fixes de tramadol et d'acétaminophène (1:1 jusqu'à 1:1600) a été évaluée dans

un test standard d'antinociception chez la souris. Dans ce modèle, l'association a exercé un effet antinociceptif synergique, c'est-à-dire que pour produire un effet analgésique donné, il a fallu administrer beaucoup moins de chacun des deux agents que ce qu'il aurait fallu si leurs effets avaient été simplement additifs.

Pharmacocinétique

Tramadol

Le tramadol est rapidement absorbé après administration orale chez la souris, le rat et le chien. Chez le chien, la biodisponibilité absolue d'une dose orale unique de 20 mg/kg de tramadol (capsules Avicel) est de 81,8 % en moyenne, la concentration plasmatique culminant au bout d'environ une heure. Chez le rat, la distribution tissulaire de la radioactivité est rapide après administration intraveineuse de ¹⁴C-tramadol, et l'organe où on la détecte le plus est le foie. Durant les 2 heures suivant l'injection, les taux de radioactivité mesurés dans le cerveau sont proches des taux plasmatiques, ce qui indique que le médicament traverse la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations mesurées dans les reins, les poumons, la rate et le pancréas dépassaient également la concentration sérique.

Du point de vue qualitatif, la principale voie métabolique du tramadol est semblable chez toutes les espèces étudiées, soit notamment la souris, le rat, le hamster, le cochon d'Inde, le lapin et l'homme. Celle-ci comprend des réactions de phase I (8 métabolites produits par *N*-déméthylation, *O*-déméthylation et hydroxylation en position 4) et de phase II (13 métabolites glucuronoconjugués et sulfoconjugués). Le métabolite majeur (mono-*O*-desméthyltramadol [M1]) est doté d'une activité antinociceptive. Dans les études biochimiques, l'affinité du (±)-mono-*O*-desméthyltramadol et de ses énantiomères pour les récepteurs opioïdes était plus grande que celle du composé parent correspondant, et leur pouvoir d'inhibition du recaptage des monoamines, plus faible.

Chez les espèces animales étudiées, le tramadol est essentiellement éliminé par voie rénale. Après administration du tramadol par voie orale, l'excrétion fécale du composé avoisine les 13 % chez le rat et le chien, et 80 % des doses de ¹⁴C-tramadol sont éliminés dans l'urine au cours des 72 à 216 heures qui suivent. La quantité de tramadol éliminé tel quel dans l'urine est plus élevée chez l'humain (environ 30 % de la dose) que chez l'animal (environ 1 % de la dose).

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

Acétaminophène

Après administration d'une dose par voie orale, l'acétaminophène est abondamment absorbé dans le tractus gastro-intestinal, processus rapide s'effectuant par transport passif. Selon toute apparence, l'acétaminophène se distribue rapidement et uniformément dans la plupart des liquides organiques, sauf dans le liquide céphalorachidien et les tissus adipeux. Dans des conditions normales, la liaison de l'acétaminophène aux protéines plasmatiques est minime chez l'être humain et n'augmente que peu en cas de surdosage. Chez le rat, elle serait d'environ 27 %, et chez le hamster, elle avoisinerait les 11 %.

Chez la plupart des espèces, le métabolisme de l'acétaminophène a lieu dans le foie, où glucuroconjugaison, sulfoconjugaison et oxydation par des oxydases mixtes dépendantes du cytochrome P₄₅₀ concourent à la biotransformation du composé. Par ailleurs, si la concentration urinaire de ces métabolites varie quelque peu d'une espèce à l'autre, en faibles quantités, la majorité de la dose orale est conjuguée à l'acide glucuronique et à l'acide sulfurique chez toutes les espèces. Une petite fraction du composé subit un métabolisme oxydatif par les isoenzymes du cytochrome P₄₅₀, ce qui conduit à la formation de la *N*-acétyl-parabenzoinimine, intermédiaire réactif alkylant qui réagit ensuite avec le glutathion hépatique pour former un produit de conjugaison. Ce conjugué est ensuite métabolisé à son tour par conjugaison avec la cystéine et l'acide mercapturique, à la suite de quoi les produits ainsi formés sont excrétés dans l'urine.

Bien que le cytochrome P₄₅₀ constitue une voie métabolique mineure, le réactif intermédiaire produit par celle-ci jouerait un rôle important dans l'hépatotoxicité de l'acétaminophène, en particulier lorsque les doses sont élevées. En fait, après administration de doses élevées et toxiques d'acétaminophène, les deux principales voies métaboliques deviennent saturées, aussi se forme-t-il alors une plus grande quantité d'intermédiaire réactif, ce qui entraîne une déplétion des réserves de glutathion hépatique; une fois celles-ci épuisées, le métabolite réactif en excès réagit avec les constituants cellulaires, d'où les effets hépatotoxiques observés.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène a été évaluée chez le rat et chez le chien. Les résultats des trois études sont présentés dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1 — Sommaire des études de toxicité aiguë

Espèce Souche Âge Poids	Nombre d'animaux/groupe Sexe Durée	Voie d'administration	Excipient	Posologie (mg/kg)	Létalité	Observations
Rat CrI :COBS® (WI) BR 7-8 semaines 161-220 g	5 M ou 8 M dose unique	Orale (gavage)	HPMC en solution aqueuse à 1 %	Tramadol : 150 APAP : 300 Tramadol/APAP : 150/300 Excipient témoin : HPMC à 1 % (9 mL/kg)	Absence de décès	Absence de mortalité, d'anomalies cliniques et d'effets sur le poids liés au traitement.
Rat CrI :CD® BR, VAF/Plus® 9 semaines M : 236,0-274,5 g F : 158,5-180,0 g	5 dose unique	Orale (gavage)	Methocel à 0,5 %	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 mL/kg) 2) Tramadol/APAP : 100/867 215/1864 275/2384 340/2948	0/5 M, 0/5 F 0/5 M, 0/5 F 1/5 M, 1/5 F 2/5 M, 4/5 F 3/5 M, 4/5 F	100/867 : ↓ activité, ↑ salivation et écoulement nasal (M, F); ↓ selles, ↓ gain pondéral (M); pelage teinté d'urine (F) 215/1864,0 : ↓ activité, ↓ selles, ↑ salivation, écoulement nasal, ↓ respiration, pelage teinté d'urine (M, F); ↓ gain pondéral (M); réflexe de Straub (F) 275/2384,3 : ↓ activité, ↓ selles, ↑ salivation, écoulement nasal, ↓ respiration, pelage teinté d'urine, réflexe de Straub, ↓ gain pondéral (M, F) 340/2947,8 : ↓ activité, ↓ selles, ↑ salivation, écoulement nasal, ↓ respiration, pelage teinté d'urine, réflexe de Straub, ↓ gain pondéral (M, F) Liquide dans l'estomac, distension vésicale et coloration anormale des poumons chez certains rats moribonds avant le moment prévu pour l'autopsie.
Beagle 9-11 mois 8,74-13,14 kg	2 dose unique	Orale (gavage)	Methocel à 0,5 %	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (2 mL/kg) 2) Tramadol/APAP : 15/130 20/173 40/347 60/520	Absence de décès	Excipient témoin : ↑ salivation (F) 15/130,1 : ↑ salivation (F) 20/173,4 : ↑ léchage, ↑ salivation (M); ↓ activité, tremblements fins, ↑ vocalisation (F) 49/346,8 : ↓ activité, ataxie, cyanose, ↑ salivation, écoulement oculaire mucoïde/croûteux (M, F); tremblements fins, tremblements accusés (M); ↑ vocalisation, œdème, conjonctive rouge, ptosis, ↓ consommation de nourriture (F) 60/520,2 : ↓ activité, ataxie, ↑ léchage, ↑ vocalisation, cyanose, ↑ salivation, œdème, conjonctive rouge, écoulement oculaire mucoïde/croûteux, dyspnée et

						tremblements accusés (M, F); ptosis, convulsions cloniques (M); ↑ tonus musculaire, ↓ consommation de nourriture (F)
--	--	--	--	--	--	--

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

Toxicité chronique

La toxicité de doses multiples a été étudiée chez le rat et le chien. Les résultats des études de base sont présentés dans le tableau 2.2.

Tableau 2.2 — Études de toxicité chronique – Sommaire du protocole / Observations.

Espèce Souche Âge Poids	Nombre d'animaux par groupe Durée Voie d'administration	Posologie (mg/kg/j)	Paramètres évalués	Observations
RAT CrI CR [®] BR, VAF/Plus [®]	10 3 mois Orale (gavage)	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 mL/kg) 2) Tramadol/APAP : 7,5/65 22,5/195 45/390 3) Tramadol : 45 4) APAP : 390	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation de nourriture, examen ophtalmologique, métabolisme des médicaments, hématologie, coagulation, biochimie clinique, analyse d'urine, poids des organes, anatomopathologie macroscopique, histopathologie	Excipient témoin : décès (4 M) (attribué à des erreurs de posologie); alopecie (M, F) 7,5/65 : alopecie (M, F); ↑ poids du foie (M) 22,5/195 : décès (1 M) de cause indéterminée; alopecie (M, F); ↑ poids du foie (M); légère ↑ diurèse (F) 45/390 : alopecie, ↑ salivation, légère ↑ diurèse (M, F); légère ↑ kaliémie, légère ↓ numération érythrocytaire, ↑ VGM, CGMH, ↑ poids du foie, légère ↓ ALAT et ASAT et ↑ PAL (F) 45 : alopecie, ↑ salivation (M, F), légère ↓ ALAT et ASAT et ↑ PAL (F) 390 : ↑ salivation, légère ↑ diurèse (M, F); ↑ poids du foie (M); légère ↓ numération érythrocytaire, ↑ VGM, CGMH (M); alopecie; légère ↑ kaliémie, légère ↓ ALAT et ASAT et ↑ PAL (F) Autres anomalies : (1) ↑ poids des reins chez les mâles recevant l'APAP ou l'association tramadol/APAP; (2) ↓ poids des surrénales chez les mâles recevant le tramadol et/ou l'APAP
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 <i>bid</i>) 2) Tramadol/APAP : 7,5/65 22,5/195 3) Tramadol : 22,5 4) APAP : 195	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation approximative de nourriture, ÉCG, examens physique et ophtalmologique, absorption des médicaments, hématologie, coagulation, biochimie clinique, analyse d'urine, poids des organes, anatomopathologie macroscopique, histopathologie	7,5/65 : DSEIO 22,5/195 : un chien mâle a été sacrifié à l'état moribond le 32 ^e jour; ↓ activité, vomissements de couleur anormale, réduction ou absence de selles, coloration anormale de l'urine, pelage teinté d'urine, ictère, sang occulte dans les urines, ↓ poids corporel au début de l'étude, en raison d'une ↓ consommation de nourriture, ↓ faible à modérée de la numération érythrocytaire, de l'Hb et de l'Ht, ↑ VGM, réticulocytes et plaquettes, ↑ faible à modérée de l'ALAT, de la PAL, de la GGT et de la bilirubinurie, altérations 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, ↑ bilirubine totale (F) 22,5 : ↓ poids corporel au début de l'étude, en raison d'une ↓ consommation de nourriture (M, F) 195 : ↓ poids corporel au début de l'étude, en raison d'une ↓ consommation de nourriture, ↓ faible à modérée de la numération érythrocytaire, de l'Hb et de l'Ht, ↑ VGM, réticulocytes et plaquettes, ↑ bilirubinurie, altérations du foie, des reins, de la moelle osseuse, de la rate (M) et du thymus (M) chez les deux sexes; légère ↑ PAL, GGT et bilirubine totale (F)

a Suite des résultats d'une étude de quatre semaines chez le chien.

ALAT = alanine-aminotransférase; APAP = acétaminophène; ASAT = aspartate-aminotransférase; DSEIO : dose sans effet indésirable observé; PAL = phosphatase alcaline; VGM = volume globulaire moyen; CGMH = concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Pouvoir carcinogène

Tramadol

Deux études sur le pouvoir carcinogène du tramadol ont été effectuées : une étude de 24 mois chez la souris et une étude de 30 mois chez le rat. Les doses orales évaluées équivalaient à environ quatre fois la dose quotidienne thérapeutique chez l'humain. Aucune observation n'a indiqué que le tramadol pourrait être carcinogène. Chez la souris, l'administration chronique de tramadol à raison de 0, 7,5, 15 ou 30 mg/kg/j n'a ni modifié la durée de vie des animaux, ni favorisé la formation de tumeurs. On a observé une augmentation faible, mais statistiquement significative, de la fréquence des tumeurs normalement fréquentes chez les souris âgées. Aucun signe de potentiel carcinogène n'a été observé chez les rats ayant reçu les mêmes doses pendant 30 mois.

Acétaminophène

Chez une souche de souris, l'administration d'une dose extrêmement toxique d'acétaminophène (10 000 mg/kg dans la nourriture) a entraîné une augmentation de la fréquence de tumeurs multiples bénignes et malignes du foie, alors que dans deux autres études, l'administration d'une dose bien tolérée de ce médicament (6000 mg/kg dans la nourriture, soit environ la moitié de la précédente dose très toxique) à des souris d'une autre souche n'a entraîné aucune augmentation de ce genre. Chez certaines souches de rats, l'administration d'acétaminophène n'a pas semblé faire augmenter la fréquence de tumeurs, mais chez une autre, on a observé des nodules néoplasiques dans le foie ainsi que des papillomes et des carcinomes de la vessie. Compte tenu de la variabilité des résultats obtenus dans les études menées chez les animaux, l'IARC a qualifié de non concluantes les données sur le pouvoir carcinogène de l'acétaminophène chez les animaux de laboratoire.

Pouvoir mutagène

Tramadol

Le chlorhydrate de tramadol n'a présenté aucune activité mutagène dans le test d'Ames, l'essai de mutations géniques au locus HPRT de cellules ovariennes du hamster chinois ou l'essai sur lymphome de souris en l'absence d'activation métabolique. Un faible effet mutagène a été observé en présence d'activation métabolique dans l'essai sur lymphome de souris, mais cet effet résulterait d'un haut niveau de cytotoxicité provoquée. Les résultats des études *in vivo* (test des micronoyaux chez la souris, le rat et le hamster) ont été négatifs. Un test cytogénétique sur cellules de moelle osseuse du hamster s'est révélé négatif, de même que l'essai de mutation létale dominante chez la souris.

Acétaminophène

Le potentiel mutagène et génotoxique de l'acétaminophène a été évalué dans 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 chez *Escherichia coli* en présence comme en l'absence d'activation métabolique. L'acétaminophène n'a pas induit de mutations létales liées au sexe chez *Drosophila melanogaster* de sexe masculin.

Des aberrations chromosomiques ont été décelées dans des lymphocytes humains *in vivo* et *in vitro*, de même que des micronoyaux dans une lignée de cellules rénales de rat, et des échanges de chromatides sœurs ainsi que des aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes du hamster chinois. Des effets génotoxiques tels que bris de brins d'ADN et synthèse non programmée d'ADN ont été observés dans plusieurs autres systèmes cellulaires chez les mammifères et les rongeurs.

Térogénicité

Tramadol

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

Dans les études périnatales et postnatales chez le rat, une toxicité maternelle a été observée chez les femelles ayant reçu des doses de 8 mg/kg ou plus administrées par gavage. Les signes de toxicité comprenaient une réduction du gain pondéral et une diminution de la consommation de nourriture. Ces paramètres se sont manifestés de nouveau au cours de l'allaitement, ce qui suggère une certaine adaptation aux effets du médicament, mais le gain pondéral des rates traitées a continué à accuser un retard par rapport à celui des animaux témoins durant le reste de l'étude. À des doses ≥ 20 mg/kg, la fréquence de signes cliniques, p. ex. exophtalmie et dilatation des pupilles, était plus élevée; la fréquence d'alopecie a augmenté à partir de 40 mg/kg. Une diminution du poids a été observée chez les rejetons nés de rates ayant reçu 50 mg/kg. De même, une réduction de la survie des petits a été observée au début de l'allaitement aux doses de ≥ 80 mg/kg.

Acétaminophène

Les études animales ont indiqué que l'acétaminophène n'est pas tératogène chez la souris jusqu'à concurrence de 1430 mg/kg/j administrés dans les aliments, et qu'il ne cause pas d'anomalies de croissance intra-utérine chez le rat Sprague-Dawley à des doses orales allant jusqu'à 250 mg/kg/j administrées du 8^e au 19^e jour de la gestation. Des études à dose unique menées chez le rat (1000 mg/kg par voie orale le 21^e jour de la gestation) et le mouton (20 mg/kg par injection intramusculaire le 125^e jour de la gestation) ont montré que l'acétaminophène peut entraîner la fermeture prématurée du canal artériel. L'administration d'une dose orale de 500 mg/kg/j pendant 70 jours a causé une diminution significative du poids

des testicules des animaux dans une étude menée chez le rat. Des cas d'atrophie testiculaire ont également été signalés dans une autre étude menée chez des rats ayant reçu, par le biais de leur alimentation, des doses quotidiennes d'acétaminophène d'environ 765 mg/kg pendant 100 jours.

Association tramadol/acétaminophène

Une étude a été menée chez le rat pour évaluer le pouvoir tératogène ou la toxicité de l'association tramadol/acétaminophène administrée par gavage du 6^e au 17^e jour de la gestation. Le protocole et les résultats de cette étude figurent dans le tableau 2.3.

Tableau 2.3 — Étude sur la reproduction – Sommaire.

Espèce Souche Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration Durée	Posologie (mg/kg/j)	Paramètres évalués	Observations
Rat Cri 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/j) 2) Tramadol/APAP : 10/87 25/217 50/434 3) Tramadol : 50	Poids maternel, consommation de nourriture, signes cliniques, autopsie, nombre de corps jaunes, d'implantations, de fœtus, de résorptions, de pertes avant et après l'implantation, poids des fœtus, anomalies fœtales	10/87 : ↓ gain pondéral durant le traitement; ↑ gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓ consommation de nourriture durant le traitement 25/217 : ↑ alopecie durant et après le traitement; perte de poids en début de traitement; ↓ gain pondéral durant le traitement; ↑ gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓ consommation de nourriture durant le traitement 50/434 : ↑ alopecie durant et après le traitement; perte de poids en début de traitement; ↓ gain pondéral durant le traitement; ↑ gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓ consommation de nourriture durant le traitement; ↓ poids des fœtus; ↑ côtes surnuméraires (attribuée au stress de la mère et non au traitement) 50 : ↑ alopecie durant et après le traitement; perte de poids en début de traitement; ↓ gain pondéral durant le traitement; ↑ gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓ consommation de nourriture durant le traitement; ↓ poids des fœtus Dose de tramadol/APAP n'entraînant aucun effet embryotoxique ou fœtotoxique observable : 25/217 mg/kg/j

APAP = acétaminophène; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Risque de pharmacodépendance

Le risque de dépendance physique associé à l'utilisation chronique du tramadol a été évalué dans plusieurs études animales menées entre autres chez la souris, le rat et le singe. Une faible tolérance aux effets antinociceptifs du tramadol s'est installée chez la souris, mais aucun signe, sinon minime, de dépendance physique n'a été observé. Aucun signe de dépendance n'a été observé dans l'étude chez le rat. Par contre, chez les chiens morphinodépendants, le tramadol a soulagé les symptômes de sevrage. Dans les études visant à évaluer le potentiel d'induction de pharmacodépendance et de renforcement chez les primates, le risque de dépendance physique au médicament a été jugé comme étant faible.

MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Tramacet® (comprimés, 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol / 325 mg d'acétaminophène), n° de contrôle de la présentation : 260176, monographie de produit, Janssen Inc., Canada. Date de révision : 7 juin 2020.

**VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE
VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

^NTEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN

Comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène

Norme Teva

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN comme il vous a été prescrit, vous êtes exposé à un risque de dépendance aux opioïdes ou d'emploi abusif ou détourné de ces médicaments qui pourrait entraîner une surdose et la mort.**
- **Les comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN doivent être avalés entiers. Il ne faut pas les couper, les casser, les écraser, les mâcher, ni les dissoudre. De telles pratiques sont dangereuses; elles peuvent causer la mort ou un tort grave.**
- **Des troubles respiratoires pouvant mettre la vie en danger peuvent survenir avec l'utilisation de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, surtout si vous ne l'utilisez pas selon les directives de votre médecin. Les bébés dont la mère prend des opioïdes durant l'allaitement ou en a pris pendant la grossesse sont à risque de problèmes respiratoires potentiellement mortels.**
- **Ne donnez jamais TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN à une autre personne. Elle pourrait en mourir. Même une seule dose de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit peut entraîner un surdosage mortel. C'est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Si vous prenez TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN pendant que vous êtes enceinte, que ce soit pendant une courte ou une longue période et peu importe la dose, votre bébé peut présenter à sa naissance des symptômes de sevrage qui pourraient mettre sa vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent sa naissance et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :**

- respiration anormale (faible, difficile ou rapide);
- pleurs particulièrement difficiles à calmer;
- tremblements;
- selles abondantes, éternuements, bâillements, vomissements fréquents ou fièvre;

obtenez immédiatement une aide médicale pour lui.

- **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 dans une journée, lisez les étiquettes de tous les produits que vous avez pris 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, consultez un médecin immédiatement. N'attendez pas l'apparition de symptômes (voir Surdosage).**
- **Prendre TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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.**

À quoi TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN sert-il?

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN est utilisé pour soulager la douleur.

Comment TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN agit-il?

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN contiennent deux analgésiques : le tramadol (un analgésique opioïde) et l'acétaminophène. Vous connaissez probablement l'acétaminophène (qui est vendu notamment sous la marque 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 de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN?

Ingrédients médicinaux : tramadol et acétaminophène.

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, amidon de maïs prégélifié, cellulose microcristalline (Avicel PH-101 et Avicel PH-102), dioxyde de titane, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, Kollicoat IR, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol 3350, stéarate de magnésium et talc.

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

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

Vous ne devez pas prendre TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN si :

- vous êtes allergique au tramadol, à l'acétaminophène, aux opioïdes ou à tout autre ingrédient de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN (voir **Quels sont les ingrédients de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN?**);
- 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, vous avez de la difficulté à respirer ou vous avez d'autres problèmes respiratoires;
- vous avez une obstruction intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou de l'intestin, ou si on vous a dit que vous étiez à risque de tels troubles;
- vous ressentez des douleurs abdominales intenses;
- vous avez subi une blessure à la tête;
- vous souffrez d'une réduction importante des fonctions contrôlées par le cerveau comme la respiration, le rythme cardiaque et la conscience, ou si vous ressentez une pression accrue dans la tête ou la moelle épinière;
- vous présentez un risque de convulsions;
- vous êtes atteint d'une maladie grave du rein;
- vous êtes atteint d'une maladie grave du foie;
- vous souffrez d'alcoolisme, de syndrome de sevrage alcoolique grave ou vous avez des troubles convulsifs;
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline) ou vous avez pris un IMAO au cours des 2 dernières semaines;
- vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir ou vous êtes en train d'accoucher (travail);
- vous avez 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, un taux élevé de dioxyde de carbone dans le sang ou une affection appelée « cœur pulmonaire » dans laquelle une partie du cœur est anormalement dilatée ou ne fonctionne pas correctement en raison d'une pression artérielle élevée dans les poumons.

Avant de prendre TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires.

Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des antécédents d'emploi abusif de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- vous faites de l'hypotension (basse pression);
- vous avez ou avez eu une dépression;
- vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- on vous a dit que vous métabolisez rapidement le tramadol ou d'autres médicaments contre la douleur;
- vous avez des problèmes des glandes thyroïdes, surrénales ou de la prostate;
- vous avez ou avez déjà eu des hallucinations ou d'autres problèmes graves de santé mentale;
- 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 pertinentes :

TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 : TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN 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 êtes sur le point d'en subir une, mentionnez à votre médecin que vous prenez TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN.

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il existe d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Si vous avez des questions ou des préoccupations concernant la surconsommation, la toxicomanie ou la dépendance physique, il est important que vous en parliez à votre médecin.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN ne doit pas être utilisé durant la grossesse, l'allaitement, le travail ou l'accouchement, car les opioïdes peuvent être transmis au fœtus ou au bébé allaité. En pareil cas, TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN pourrait causer des problèmes respiratoires potentiellement

mortels chez l'enfant à naître ou le nourrisson.

Adolescents (de 12 à 18 ans) : TEVA-TRAMADOL/ ACETAMINOPHEN 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 grave.

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

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Évitez de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière avant de connaître les effets de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN sur vous. TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN peut causer :

- de la somnolence;
- des étourdissements;
- des vertiges.

Ces symptômes surviennent habituellement après la première dose ou une augmentation de la dose.

Trouble de la grande surrénale : Il se pourrait qu'un trouble de la glande surrénale appelé insuffisance surrénale survienne. Le cas échéant, cela signifie que certaines hormones ne sont pas produites en quantités suffisantes par vos glandes surrénales. Vous pourriez alors éprouver des symptômes tels que :

- nausées et vomissements
- sensation de fatigue, de faiblesse ou d'étourdissement
- diminution de l'appétit

Le risque de problèmes de glande surrénale est plus élevé si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin pourrait faire des examens, vous donner un autre médicament, ou réduire graduellement votre dose de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN jusqu'à ce que vous n'en preniez plus.

Syndrome sérotoninergique (également appelé *toxicité sérotoninergique*) : TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN peut causer un syndrome sérotoninergique, affection rare mais potentiellement mortelle qui peut entraîner de graves perturbations dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Un syndrome sérotoninergique peut se produire si vous prenez TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements;

- tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- accélération de la fréquence cardiaque, variations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une diminution des taux d'hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), une dysfonction érectile ou l'infertilité.

Aggravation de la douleur : Prendre des opioïdes pour soulager la douleur peut parfois avoir l'effet non intentionnel d'aggraver la douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes), même si la dose d'opioïde n'a pas changé ou a été augmentée. Cela peut également comprendre une sensation de douleur dans de nouvelles régions du corps ou une sensation de douleur causée par quelque chose qui ne causerait habituellement pas de douleur, comme par exemple ressentir une douleur quand un vêtement touche la peau. Si vous remarquez de tels changements alors que vous prenez TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, informez-en votre médecin.

Pendant votre traitement par TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, veillez à prendre les précautions suivantes :

Chez certaines personnes, le tramadol agit plus rapidement que chez d'autres. Cela peut causer un surdosage même à la dose recommandée. Consultez immédiatement un médecin 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 médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN :

- L'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Ne buvez pas d'alcool durant votre traitement par TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN. Cela peut entraîner :
 - o de la somnolence;
 - o une respiration anormalement lente ou faible;
 - o des effets secondaires graves; ou
 - o un surdosage mortel.

- les autres analgésiques opioïdes, utilisés contre la douleur;
- les anesthésiques généraux, utilisés pendant une chirurgie;
- les benzodiazépines, utilisés pour favoriser le sommeil ou réduire l'anxiété;
- les antidépresseurs (pour le traitement de la dépression et des 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-noradrénaline (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 lithium, le millepertuis commun et la trazodone.
- **Ne prenez pas TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN** si vous prenez actuellement un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous avez pris un IMAO au cours des 14 derniers jours (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline);
- les médicaments utilisés pour traiter un trouble mental ou émotionnel grave (la schizophrénie, par exemple);
- les antihistaminiques, utilisés contre les allergies;
- les antiémétiques, utilisés pour prévenir les vomissements;
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos;
- la warfarine (p. ex. Coumadin) et d'autres anticoagulants, utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins;
- les antirétroviraux, utilisés pour traiter les infections virales, p. ex. ritonavir;
- les antifongiques, utilisés pour traiter les infections fongiques, p. ex. kétoconazole;
- les antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes, p. ex. érythromycine, rifampicine, linézolide;
- certains médicaments pour le cœur (comme les bêtabloquants);
- les triptans, utilisés contre les migraines;
- les médicaments contenant du tryptophane;
- la carbamazépine, utilisée pour traiter l'épilepsie et certains types de douleur;
- la phénytoïne, utilisée pour traiter les crises convulsives;
- la quinidine, utilisée pour traiter certains troubles cardiaques (antiarythmiques);
- la digoxine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque;
- le jus de pamplemousse.

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

Comment prendre TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN?

Vous devez avaler les comprimés entiers. Il ne faut pas les couper, les casser, les écraser, les mâcher, ni les dissoudre. De telles pratiques sont dangereuses; elles peuvent causer la mort ou un tort sérieux.

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 votre traitement par TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN.

Vous pouvez prendre les comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN avec ou sans aliments.

Ne prenez pas plus que la dose recommandée de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN. La dose efficace la plus faible doit être prise pendant la période de temps la plus courte.

Dose de départ habituelle chez l'adulte :

Suivez à la lettre les directives que vous a données le médecin. Il est très important que vous ne dépassiez pas le nombre de comprimés prescrits. La posologie habituelle est de 1 ou 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures, selon les besoins. Il est possible que votre médecin vous recommande de commencer le traitement à faible dose, puis d'augmenter graduellement le nombre de comprimés. **Toutefois, vous ne devez pas prendre plus de 8 comprimés par jour.** En effet, la prise d'un plus grand nombre de comprimés peut entraîner une dépression respiratoire (respiration lente et peu profonde), des convulsions, des lésions hépatiques, un coma, un arrêt cardiaque et même le décès. La prise d'une dose excessive importante peut entraîner une intoxication 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 devez continuer de prendre TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN. Vous ne devez utiliser TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN que pour traiter le problème de santé pour lequel il vous a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou si vous présentez des effets secondaires qui découlent du traitement par TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, informez-en votre médecin sans tarder.

Arrêt du traitement

Si vous prenez TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN depuis quelques jours, vous ne devez pas cesser le traitement soudainement. Vous devez consulter votre médecin pour savoir comment arrêter progressivement le traitement. Vous devez le faire de façon progressive afin d'éviter des symptômes incommodants comme :

- les courbatures;
- la diarrhée;
- la chair de poule;
- la perte d'appétit;
- les nausées;

- la nervosité ou l'agitation;
- les écoulements nasaux;
- les éternuements;
- les tremblements ou les frissons;
- les crampes à l'estomac;
- l'accélération du rythme cardiaque (tachycardie);
- les troubles du sommeil;
- l'augmentation inhabituelle de la transpiration;
- la fièvre inexplicquée;
- la faiblesse;
- les bâillements.

Quand vous réduisez ou cessez la prise d'opioïdes, votre corps perd l'habitude de ces médicaments. Si vous reprenez le traitement, il faut le faire avec la dose la plus faible. Une surdose pourrait survenir si vous repreniez le traitement avec la dernière dose prise avant la réduction graduelle de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN.

Renouvellement de votre ordonnance de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN:

Vous devez obtenir de votre médecin une nouvelle ordonnance écrite chaque fois que vous serez à court de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN. Par conséquent, il est important que vous communiquiez avec celui-ci avant la fin de l'ordonnance en cours.

Obtenez les ordonnances pour ce médicament seulement du médecin responsable de votre traitement. N'en demandez pas à un autre médecin, à moins que vous ayez changé de médecin pour le traitement de votre douleur.

Surdosage

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous prenez soin, avez pris une trop grande quantité de comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Avaler accidentellement des comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, 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 d'un surdosage comprennent :

- respiration anormalement lente ou faible;
- étourdissements;
- confusion;
- somnolence extrême;
- crises épileptiques;

- irritation ou gêne gastrique ou intestinale;
- perte d'appétit;
- nausées;
- vomissements;
- ne pas se sentir bien;
- pâleur et transpiration inhabituelles;
- leucoencéphalopathie toxique (une maladie touchant la substance blanche du cerveau).

Des signes et symptômes de lésions hépatiques pourraient apparaître le lendemain ou dans les deux jours suivant le surdosage d'acétaminophène, dont les suivants : 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 du cœur (allongement de l'intervalle QT).

Dose oubliée :

Si vous avez omis de prendre une dose de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses de à la fois. Si vous oubliez de prendre plusieurs doses de façon consécutive, parlez à votre médecin avant de reprendre le traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN?

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin.

Effets secondaires possibles de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou perte d'appétit
- Bouche sèche
- Maux de tête
- Troubles de la vision
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Transpiration

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

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien au sujet des moyens de prévenir la constipation lorsque vous amorcez un traitement par TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Surdosage : hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles mous/faible tonus musculaire, peau froide et moite			√
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			√
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Blocage intestinal (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées			√
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration		√	
Rythme cardiaque rapide, lent		√	

ou irrégulier : palpitations cardiaques			
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, vertiges	√		
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			
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, secousses musculaires, convulsions et coma			√
Baisse du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, sueurs			√
Réactions cutanées graves (Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité) : toute combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, rougeur, cloques et desquamation (peau qui pèle) de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des			√

organes génitaux, accompagnée de fièvre, frissons, mal de tête, toux, courbatures, douleurs articulaires, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ou urine foncée			
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient incommodant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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 :

Conservez les comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN entre 15 °C et 30 °C.

Ne prenez pas les comprimés TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN après la date de péremption. Retournez à la pharmacie tous les médicaments périmés.

Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN dans un endroit sûr pour prévenir le vol, l'emploi détourné ou une exposition accidentelle. Ce médicament peut nuire à toute personne qui le prendrait par accident ou de manière intentionnelle sans avoir d'ordonnance.

Conservez TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Mise au rebut :

Ne jetez jamais TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN dans les ordures ménagères, car les enfants ou les animaux de compagnie pourraient les trouver. Les comprimés doivent être retournés à une pharmacie pour qu'ils soient éliminés convenablement.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-TRAMADOL/ACETAMINOPHEN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements à l'intention du patient, 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>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), en téléphonant au 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 25 novembre 2022