

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRACEDOL, comprimé effervescent

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tramadol	37,50 mg
Paracétamol.....	325,00 mg

Pour un comprimé effervescent.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé effervescent contient du sodium : 285,9 mg (sous forme de bicarbonate de sodium, carbonate sodique, saccharine sodique et benzoate de sodium).

Autres excipients : acide citrique anhydre, povidone, aspartame, alcool isopropyl, siméthicone, PEG 8000, polysorbate 80, saveur orange, eau purifiée q.s.p.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TRACEDOL est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses.
L'utilisation de TRACEDOL doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'utilisation de TRACEDOL doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de chlorhydrate de tramadol.

La dose devra être individuellement adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle du patient. La dose efficace antalgique la plus faible doit généralement être choisie. Une dose totale de 8 comprimés par jour (soit 300 mg de chlorhydrate de tramadol et 2600 mg de paracétamol) ne doit pas être dépassée. Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Adulte et adolescent (à partir de 12 ans) :

La dose initiale recommandée est de 2 comprimés effervescents de TRACEDOL (soit 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 650 mg de paracétamol). Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés effervescents par jour (soit 300 mg de chlorhydrate de tramadol et 2600 mg de paracétamol).

Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

TRACEDOL ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire (voir rubrique 4.4.). Si la nature ou la sévérité de la maladie imposent un traitement répété ou un traitement prolongé, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (avec des pauses thérapeutiques, si possible) pour vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de TRACEDOL n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 12 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé dans cette population.

Sujets âgés:

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de moins de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse :

L'élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants rénaux. Chez ces patients, la nécessité d'une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être soigneusement évaluée en fonction des besoins du patient.

Insuffisance hépatique:

L'élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants hépatiques. Chez ces patients, la nécessité d'une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être soigneusement évaluée en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.4). En raison de la présence de tramadol, TRACEDOL ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés effervescents doivent être dissous dans un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1.
- Intoxication aiguë par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques centraux, les opioïdes ou les psychotropes.
- TRACEDOL ne doit pas être administré aux patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 2 semaines précédentes par les IMAO (voir rubrique 4.5.).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Epilepsie non contrôlée par un traitement (voir rubrique 4.4.).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. La dose maximale de 8 comprimés de TRACEDOL ne doit pas être dépassée. Afin d'éviter tout risque de surdosage accidentel, les patients doivent être informés de ne pas dépasser la dose recommandée et de ne pas utiliser d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris les médicaments disponibles sans ordonnance) ou du tramadol sans avis du médecin.

TRACEDOL n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <10 ml/min).

TRACEDOL ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3.). Les risques associés à un surdosage en paracétamol sont plus élevés chez les patients présentant une atteinte hépatique alcoolique non cirrhotique. En cas d'insuffisance hépatique modérée, il convient de discuter soigneusement d'un allongement de l'intervalle posologique.

TRACEDOL n'est pas recommandé en cas d'insuffisance respiratoire sévère.

Le chlorhydrate de tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. En effet, bien qu'agoniste des opioïdes, le chlorhydrate de tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.

Des convulsions ont été rapportées principalement chez des patients prédisposés traités par du chlorhydrate de tramadol et/ou traités par des médicaments pouvant diminuer le seuil épiléptogène, en particulier inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, analgésiques centraux ou anesthésiques locaux. Les patients épileptiques contrôlés par un traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par TRACEDOL qu'en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du chlorhydrate de tramadol aux doses recommandées. Le risque peut être accru lorsque les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la dose maximale recommandée.

L'administration concomitante de morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5.).

Précautions d'emploi:

Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer, même aux doses thérapeutiques. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (voir section 4.2). Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.

TRACEDOL doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients présentant un traumatisme crânien, chez les patients prédisposés aux convulsions, chez les patients présentant des dysfonctionnements des voies biliaires, un état de choc, ayant une altération de la conscience d'origine inconnue, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne. Un surdosage en paracétamol peut engendrer une toxicité hépatique chez certains patients.

Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui surviennent lors d'un sevrage aux opioïdes pourraient survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (voir section 4.8). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes d'administration. De rares cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Dans une étude, l'utilisation de tramadol au cours d'une anesthésie générale par enflurane et protoxyde d'azote a favorisé la mémoire peropératoire. Dans l'attente de nouvelles données complémentaires, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.

Ce médicament contient 285,9 mg de sodium par comprimé effervescent et doit être pris en considération chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

IMAO non sélectifs

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état confusionnel, voire coma.

IMAO sélectifs A

Par extrapolation à partir des IMAO non-sélectifs

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état confusionnel, voire coma.

IMAO sélectifs B

Manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état confusionnel, voire coma.

En cas de traitement récent par les IMAO, respecter un délai de 2 semaines avant la mise en route d'un traitement par du chlorhydrate de tramadol.

Associations déconseillées

Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques

Risque de diminution de l'efficacité et de la durée d'action en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.

Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine).

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations à prendre en compte

Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel épiléptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) des

antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres produits abaissant le seuil épiléptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).

L'utilisation concomitante de tramadol et de produits sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les Inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entraîner une toxicité sérotoninergique. Un syndrome sérotoninergique est probable en cas de :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie et température corporelle > 38°C et clonus inductible ou oculaire.

L'interruption des substances sérotoninergiques conduit généralement à une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

Autres dérivés morphiniques (y compris médicaments antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines, barbituriques.

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

Autres dépresseurs du système nerveux central, tels qu'autres dérivés morphiniques (incluant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution), barbituriques, benzodiazépines, autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène.

Ces médicaments peuvent majorer la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- En fonction des besoins cliniques, une évaluation du taux de prothrombine doit être réalisée périodiquement en cas de co-administration de TRACEDOL avec des dérivés de type warfarine, des allongements de l'INR ayant été rapportés.

- Dans un nombre limité d'études, l'utilisation en pré ou post-opératoire de l'anti-émétique antagoniste des récepteurs 5HT3 (ondansetron) a nécessité l'augmentation des doses de chlorhydrate de tramadol chez les patients traités pour douleurs post-opératoires.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

TRACEDOL étant une association fixe de principes actifs à base de chlorhydrate de tramadol, ce médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse.

Données concernant le paracétamol:

Les résultats des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet délétère du paracétamol utilisé aux doses recommandées.

Données concernant le chlorhydrate de tramadol:

Le chlorhydrate de tramadol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer la sécurité d'emploi du chlorhydrate de tramadol chez la femme enceinte.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le chlorhydrate de tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut induire des modifications de la fréquence respiratoire habituellement non cliniquement significatives. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement

TRACEDOL étant une association fixe de principes actifs contenant du chlorhydrate de tramadol, ce médicament ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

Données concernant le paracétamol:

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel en quantités non cliniquement significatives. A ce jour, les données publiées ne contre-indiquent pas l'allaitement chez les femmes utilisant des médicaments contenant uniquement du paracétamol.

Données concernant le chlorhydrate de tramadol:

Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est sécrétée dans le lait maternel. Ainsi, dans le post-partum immédiat, pour une dose maternelle orale quotidienne jusqu'à 400 mg, l'enfant allaité reçoit environ 3 % de la dose maternelle ajustée au poids. Par conséquent, le tramadol ne doit donc pas être utilisé au cours de l'allaitement, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par le tramadol. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire dans le cas d'une prise unique de tramadol.

Fertilité

Les études après-commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité.

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée avec l'association tramadol et paracétamol.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le chlorhydrate de tramadol peut entraîner une somnolence ou une sensation de vertiges, qui peuvent être exacerbées par l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central. En cas de survenue de ces symptômes, le patient ne doit pas conduire ni utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec l'association chlorhydrate de tramadol/paracétamol sont des nausées, des sensations vertigineuses et une somnolence, qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Les fréquences sont définies comme suit :

- Très fréquent : $\geq 1/10$.
- Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$.
- Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$.
- Rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$.
- Très rare : $< 1/10\ 000$.
- Fréquence inconnue : fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de gravité décroissant.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : palpitations, tachycardie, arythmie.

Affections oculaires :

- Rare : vision trouble, myosis, mydriase.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Peu fréquent : acouphènes.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent: nausées,
- Fréquent : vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences,
- Peu fréquent : dysphagie, méléna.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : frissons, douleurs thoraciques.

Investigations :

- Peu fréquent : augmentation des transaminases hépatiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence inconnue : hypoglycémie.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : sensations vertigineuses, somnolence,
- Fréquent : céphalées, tremblements,
- Peu fréquent : contractions musculaires involontaires, paresthésie, amnésie
- Rare : ataxie, convulsions, syncope, troubles de la parole.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : état confusionnel, modification de l'humeur, anxiété, nervosité, humeur euphorique, troubles du sommeil,
- Peu fréquent : dépression, hallucinations, cauchemars,
- Rare : délire, dépendance médicamenteuse.

Surveillance post-commercialisation :

- Très rare : abus.

Affections du rein et des voies urinaires:

- Peu fréquent : albuminurie, troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent : dyspnée.

Affections de la peau et du tissu sous cutané :

- Fréquent : hyperhidrose, prurit,
- Peu fréquent : réactions cutanées (par exemple, rash, urticaire).

Affections vasculaires :

- Peu fréquent : hypertension, bouffées de chaleur.

Bien que non observée au cours des études cliniques, la survenue d'effets indésirables connus pour être liés à l'administration de chlorhydrate de tramadol ou de paracétamol seuls ne peut être exclue.

Tramadol :

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus.
- Les données post-marketing du chlorhydrate de tramadol ont révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, en particulier, une diminution du taux de prothrombine.
- Rarement ($\geq 1/10000$ à $<1/1000$): réactions allergiques avec symptômes respiratoires (par exemple dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, oedème de Quincke) et anaphylaxie.

- Rarement ($\geq 1/10000$ à $<1/1000$): modification de l'appétit, faiblesse musculaire, et dépression respiratoire.
- Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après administration de chlorhydrate de tramadol, dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (selon la sensibilité individuelle et la durée du traitement). Ils incluent des modifications de l'humeur (habituellement une humeur euphorique, occasionnellement dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, capacité décisionnelle, troubles comportementaux, troubles de la perception).
- L'aggravation d'un asthme a été rapportée bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.
- Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés peuvent survenir, tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
- D'autres symptômes de sevrage ont été rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC.

Paracétamol :

- Les effets indésirables du paracétamol sont rares, toutefois une hypersensibilité incluant un rash cutané peut survenir. Des cas de dyscrasie sanguine ont été rapportés incluant une thrombocytopénie et une agranulocytose, mais la relation de causalité avec le paracétamol n'a pas été établie dans tous les cas.
- Plusieurs rapports suggèrent que le paracétamol pourrait entraîner une hypoprothrombinémie en cas de co-administration avec des composés de type warfarine. Dans d'autres études, le temps de prothrombine n'a pas été modifié.
- De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

TRACEDOL est une association fixe de principes actifs. En cas de surdosage, la symptomatologie peut inclure les signes et symptômes de toxicité du chlorhydrate de tramadol, du paracétamol ou de ces deux principes actifs.

Symptômes liés au surdosage en chlorhydrate de tramadol :

En principe lors d'une intoxication par le chlorhydrate de tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et de dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Symptômes liés au surdosage en paracétamol :

L'intoxication est particulièrement à craindre chez les jeunes enfants. Au cours des 24 premières heures, les symptômes d'un surdosage en paracétamol se manifestent par : pâleur, nausées, vomissements, anorexie et douleurs abdominales. Une atteinte hépatique peut apparaître dans les 12 à 48 heures suivant l'ingestion. Des anomalies du métabolisme glucidique et une acidose métabolique peuvent survenir. Lors de cas de surdosage massif, l'insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, un coma et la mort. Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë peut apparaître même en l'absence d'atteinte hépatique sévère. Des cas d'arythmie cardiaque et de pancréatite ont été rapportés.

Une atteinte hépatique peut survenir chez l'adulte après ingestion de 7,5-10 g ou plus de paracétamol. Un excès de métabolites toxiques (habituellement dégradés par la glutathion-oxydase lorsque que le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique) pourrait se lier de façon irréversible au tissu hépatique.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu spécialisé.
- Maintien des fonctions respiratoire et circulatoire.
- Avant de commencer le traitement, un prélèvement de sang doit être réalisé dès que possible après le surdosage afin de mesurer les concentrations plasmatiques de paracétamol et de tramadol, et de réaliser les tests hépatiques.
- Les tests hépatiques doivent être effectués au départ (du surdosage) et répétés toutes les 24 heures. Habituellement, on observe une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), qui se normalisent après une ou deux semaines.
- Pratiquer une vidange gastrique en faisant vomir le patient (patient conscient), par irritation ou par lavage gastrique.
- Le maintien des fonctions vitales en particulier le maintien de la liberté des voies aériennes et de la fonction cardiovasculaire doit être mis en place; la naloxone est l'antidote en cas de dépression respiratoire; les convulsions doivent être traitées par du diazépam.
- Le tramadol est très faiblement éliminé par hémodialyse ou par hémofiltration. Le traitement de l'intoxication aiguë par TRACEDOL par hémodialyse ou hémofiltration seule n'est pas approprié à une détoxification.

Un traitement immédiat est essentiel dans la prise en charge d'un surdosage par le paracétamol. Même en l'absence de symptômes précoces cliniquement significatifs, les patients doivent être transférés en urgence à l'hôpital et placés sous surveillance médicale. Un lavage gastrique doit être pratiqué chez tout adulte ou adolescent ayant ingéré environ 7,5 g ou plus de paracétamol dans les 4 heures précédentes ou chez un enfant ayant ingéré une dose > 150 mg/kg de paracétamol dans les 4 heures précédentes. Les concentrations plasmatiques en paracétamol doivent être mesurées plus de 4 heures après le surdosage afin d'évaluer le risque de survenue d'atteinte hépatique (en utilisant le nomogramme du surdosage au paracétamol). L'administration de méthionine par voie orale ou de N-acétylcystéine IV (NAC), qui peut avoir un effet bénéfique jusqu'à au moins 48 heures après le surdosage, peut s'avérer nécessaire. L'administration intraveineuse de NAC est plus efficace lorsqu'elle est débutée dans les 8 heures suivant le surdosage. Toutefois, la N-acétylcystéine doit être administrée même si la prise en charge intervient plus de 8 heures après le surdosage et doit être continuée pendant toute la durée du traitement. Le traitement par la N-acétylcystéine doit être immédiatement débuté lorsqu'un surdosage massif est suspecté. Des mesures permettant le maintien des fonctions vitales doivent être mises en œuvre.

Indépendamment de la quantité de paracétamol rapportée avoir été ingérée, l'antidote du paracétamol, la N-acétylcystéine, doit être administré par voie orale ou intraveineuse dans les plus brefs délais, si possible dans les 8 heures suivant l'intoxication.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes : tramadol en association ; Code ATC : N02AX52

Le tramadol est un analgésique opioïde d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . En outre, les autres mécanismes contribuant aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine. Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses antalgiques de tramadol ne présentent pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus modifiée.

Les effets sur le système cardiovasculaire sont généralement peu marqués.

La puissance du tramadol serait de 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

Le mécanisme d'action précis des propriétés antalgiques du paracétamol reste à établir ; il pourrait impliquer des actions centrales et périphériques.

TRACEDOL est un antalgique de niveau II dans l'échelle de l'OMS et doit être considéré comme tel par le prescripteur.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le chlorhydrate de tramadol est administré sous forme racémique et les formes [-] et [+] du tramadol et de son métabolite M1 sont détectées dans la circulation sanguine. Bien que le tramadol soit absorbé rapidement après administration, son absorption est plus lente (et sa demi-vie plus longue) que celle du paracétamol.

Après administration orale unique d'un comprimé effervescent de chlorhydrate de tramadol/paracétamol (37,5 mg/325 mg), les pics de concentration plasmatique de 94,1 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 4 μ g/ml (paracétamol)

sont respectivement atteints après 1,1 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 0,5 h (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes $t_{1/2}$ sont de 5,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 2,8 h (paracétamol).

Lors des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains après administration orale unique et répétée de TRACEDOL, aucune modification significative des paramètres cinétiques de chaque principe actif n'a été observée par rapport aux paramètres observés après administration de chacun des principes actifs utilisés seuls.

Absorption

Le tramadol racémique est absorbé rapidement et presque entièrement après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 100 mg est d'environ 75 %. Après administrations répétées, la biodisponibilité augmente et atteint environ 90 %.

Après administration de TRACEDOL l'absorption orale de paracétamol est rapide et presque complète et intervient principalement dans l'intestin grêle. Les pics de concentrations plasmatiques du paracétamol sont atteints en 1 heure et ne sont pas modifiés par l'administration concomitante de chlorhydrate de tramadol.

L'administration orale de TRACEDOL avec les aliments n'a pas d'effet significatif sur le pic des concentrations plasmatiques et le taux d'absorption du tramadol ou du paracétamol; ainsi, TRACEDOL peut être administré indépendamment des repas.

Distribution

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ($Vd_{\beta} = 203 \pm 40$ litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Le paracétamol semble être largement distribué aux principaux tissus à l'exception des graisses. Son volume apparent de distribution est d'environ 0,9 l/kg. Une fraction relativement limitée (environ 20 %) de paracétamol se lie aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le tramadol est métabolisé de façon importante après administration par voie orale. Environ 30 % de la dose est excrété dans les urines sous forme inchangée alors que 60 % de la dose est excrété sous forme de métabolites.

Le tramadol est métabolisé par O-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP2D6) en métabolite M1, et par N-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP3A) en métabolite M2. Le métabolite M1 est ensuite métabolisé par N-déméthylation et conjugaison avec l'acide glucuronique. La demi-vie plasmatique d'élimination du métabolite M1 est de 7 heures. Le métabolite M1 possède des propriétés antalgiques et est plus puissant que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques en métabolite M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et sa contribution à l'effet clinique n'est probablement pas modifiée lors d'administrations répétées.

Le paracétamol est essentiellement métabolisé au niveau du foie selon 2 voies hépatiques majeures: la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut être rapidement saturée aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4%) est transformée par le cytochrome P 450 en un métabolite actif (la N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

Le tramadol et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins. La demi-vie du paracétamol est d'environ 2 à 3 heures chez les adultes. Elle est un peu plus courte chez les enfants et un peu plus longue chez les nouveau-nés et les patients cirrhotiques. Le paracétamol est principalement éliminé par formation dose-dépendante de dérivés glucuro- et sulfo-conjugués. Moins de 9 % du paracétamol est excrété inchangé dans les urines.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances est augmentée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée sur l'association fixe (chlorhydrate de tramadol et paracétamol) pour évaluer la cancérogenèse, la mutagenèse ou son éventuel effet sur la fertilité.

Aucun effet tératogène imputable au médicament n'a été observé dans la descendance des rats traités par voie orale avec l'association chlorhydrate de tramadol/paracétamol.

L'association chlorhydrate de tramadol/paracétamol s'est avérée embryotoxique et fœtotoxique chez le rat à dose materno-toxique (50/434 mg/kg tramadol/paracétamol), soit 8,3 fois la dose maximale thérapeutique chez l'homme. Aucun effet tératogène n'a été observé à cette dose. La toxicité embryonnaire et fœtale s'est traduite par une diminution du poids des fœtus et par une augmentation des côtes surnuméraires. Des posologies plus faibles, entraînant une materno-toxicité moins sévère (10/87 et 25/217 mg/kg chlorhydrate de tramadol/paracétamol) n'ont pas entraîné de toxicité embryonnaire ou fœtale.

Les résultats des tests classiques de mutagénicité n'ont pas révélé de risque génotoxique potentiel du chlorhydrate de tramadol chez l'homme.

Les résultats des tests de cancérogenèse ne suggèrent pas de risque potentiel du chlorhydrate de tramadol chez l'homme.

Les études réalisées chez l'animal avec le chlorhydrate de tramadol révèlent, à doses très élevées, un effet sur l'organogenèse, l'ossification et la mortalité néonatale, associé à une maternotoxicité. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement des descendants ne sont pas modifiés. Le tramadol passe la barrière placentaire. La fertilité chez le mâle et la femelle n'a pas été modifiée.

Des études complémentaires n'ont pas mis en évidence de risque génotoxique significatif du paracétamol à doses thérapeutiques (c'est-à-dire, non toxiques).

Chez le rat et la souris, des études long-terme n'ont pas mis en évidence de risque cancérogène significatif aux doses non hépatotoxiques du paracétamol.

A ce jour, les études animales et l'expérience chez l'homme n'ont pas mis en évidence de toxicité sur les fonctions de reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, povidone, saccharine sodique, carbonate sodique, aspartame, alcool isopropyl, siméthicone, PEG 8000, polysorbate 80, saveur orange, eau purifiée q.s.p, benzoate de sodium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de **25°C**, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Tenir hors de la portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

16 comprimés effervescents sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

IMEX PHARMA

Rose Belle Building, Unit 3
Rose Belle Business Park
Mauritius

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

24/10/2019

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I