

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ANTALGEX T 37,5 mg/325 mg, gélule

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient : chlorhydrate de tramadol 37,5 mg ; paracétamol 325 mg  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

ANTALGEX T est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à sévères.

L'emploi d'ANTALGEX T doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de tramadol et de paracétamol (voir rubrique 5.1).

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

L'emploi d'ANTALGEX T doit être limité aux patients dont la douleur modérée à sévère nécessite une association de tramadol et de paracétamol.

La dose doit être adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité du patient individuel. En général, la dose efficace la plus faible ayant un effet analgésique doit être sélectionnée.

La dose totale de 8 gélules (équivalent à 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol) par jour ne peut pas être dépassée. L'intervalle posologique ne peut pas être inférieur à 6 heures.

##### Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)

La dose initiale recommandée est de 2 gélules d'ANTALGEX T. Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 gélules par jour (soit 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol).

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

ANTALGEX T ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Si un usage répété ou un traitement prolongé par ANTALGEX T s'impose au regard de la nature et de la gravité de la maladie, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (si possible, en ménageant des pauses thérapeutiques) afin de vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire.

### Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ANTALGEX T n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé chez cette population.

### Patients gériatriques

Une adaptation posologique n'est en général pas nécessaire chez les patients âgés de 75 ans ou moins sans insuffisance hépatique ou rénale cliniquement manifeste. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination peut être prolongée. Dès lors, si nécessaire, l'intervalle posologique doit être prolongé en fonction des besoins du patient.

### Insuffisance rénale/dialyse

L'élimination du tramadol est retardée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Chez ces patients, un allongement des intervalles posologiques doit être considéré de manière prudente en fonction des besoins du patient.

### Insuffisance hépatique

L'élimination du tramadol est retardée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Chez ces patients, un allongement des intervalles posologiques doit être considéré de manière prudente en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.4). A cause de la présence de paracétamol, ANTALGEX T ne peut pas être utilisé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

### **Mode d'administration:**

Voie orale.

Les gélules doivent être avalées telles quelles, avec une quantité suffisante de liquide.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques centraux, aux opioïdes ou aux psychotropes.
- ANTALGEX T ne doit pas être administré aux patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 2 semaines précédentes par les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction) ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Épilepsie non contrôlée par un traitement (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

### **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 gélules d'ANTALGEX T 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 simultanément d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris les médicaments disponibles sans ordonnance) ou du chlorhydrate de tramadol sans avis du médecin.

- ANTALGEX T n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).
- ANTALGEX T ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les risques associés à un surdosage au paracétamol sont plus élevés chez les patients présentant une atteinte hépatique alcoolique non cirrhotique. En cas d'insuffisance hépatique modérée, il convient d'évaluer soigneusement un allongement de l'intervalle posologique.
- ANTALGEX T n'est pas recommandé en cas d'insuffisance respiratoire sévère.
- Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage de la morphine.
- Lors du traitement par tramadol, des cas de convulsion ont été observés chez des patients prédisposés ou traités par des médicaments pouvant diminuer le seuil épiléptogène, en particulier par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des analgésiques centraux ou anesthésiques locaux. Les patients épileptiques contrôlés par traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par ANTALGEX T qu'en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Ce risque peut être accru lorsque les doses de tramadol dépassent la dose maximale recommandée.
- L'administration concomitante d'agonistes-antagonistes opioïdes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

#### *Troubles respiratoires liés au sommeil*

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS en fonction de la dose. Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes peut être envisagée.

#### *Syndrome sérotoninergique*

Le syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, a été rapporté chez des patients traités par le tramadol en association avec d'autres agents sérotoninergiques ou par le tramadol seul (voir rubriques 4.5, 4.8 et 4.9).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt de traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes. Le retrait des médicaments sérotoninergiques apporte généralement une amélioration rapide.

#### *Métabolisme par le CYP2D6*

Le tramadol est métabolisé par l'intermédiaire d'une enzyme hépatique, le CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme chez le patient, l'effet analgésique attendu ne pourra pas être obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7% de la population caucasienne pourrait présenter ce

déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur ultra-rapide, il existe un risque, même à dose recommandée, de manifestation d'effets indésirables liés à la toxicité des opiacés.

Les symptômes généraux de toxicité des opiacés incluent une confusion mentale, une somnolence, une respiration superficielle, des pupilles contractées, des nausées, des vomissements, une constipation et une perte d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter les symptômes d'une défaillance circulatoire et respiratoire pouvant engager le pronostic vital et conduire à une issue fatale dans de très rares cas.

Les prévalences estimées de métaboliseurs ultra-rapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	% de prévalence
Africain/ Ethiopien	29%
Afro-américain	De 3,4% à 6,5%
Asiatique	De 1,2% à 2%
Caucasien	De 3,6% à 6,5%
Grec	6,0%
Hongrois	1,9%
Européen du Nord	De 1 % à 2%

#### *Utilisation post opératoire chez les enfants*

La littérature rapporte des cas de tramadol administré à des enfants en postopératoire après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre du traitement de l'apnée obstructive du sommeil, ayant mené à des événements indésirables rares mais pouvant engager le pronostic vital. L'administration de tramadol à des enfants pour le soulagement de douleurs postopératoires doit être sujette à la plus grande prudence et doit s'accompagner d'une étroite surveillance des symptômes en lien avec la toxicité des opiacés, notamment la dépression respiratoire.

#### *Enfants présentant une fonction respiratoire altérée*

L'utilisation du tramadol n'est pas recommandée chez les enfants présentant une fonction respiratoire altérée, notamment en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatismes ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs sont susceptibles d'aggraver les symptômes de toxicité des opiacés.

#### *Insuffisance surrénale*

Les analgésiques opioïdes peuvent occasionnellement provoquer une insuffisance surrénale réversible nécessitant une surveillance et un traitement de substitution glucocorticoïde. Les symptômes d'une insuffisance surrénale aiguë ou chronique peuvent inclure, par exemple, des douleurs abdominales sévères, des nausées et des vomissements, une hypotension artérielle, une fatigue extrême, une diminution de l'appétit et une perte de poids.

### **Précautions d'emploi**

*Risques liés à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés :*

L'utilisation concomitante d'ANTALGEX T et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Compte-tenu de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Si la décision est prise de prescrire ANTALGEX T de façon concomitante avec des médicaments sédatifs, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et la durée de traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes éventuels de dépression respiratoire et de sédation.

A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de faire attention à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Une tolérance, ainsi qu'une dépendance physique et psychique peuvent survenir, même à des doses thérapeutiques, particulièrement après une utilisation au long cours. La nécessité clinique d'un traitement analgésique doit être réévaluée régulièrement (voir rubrique 4.2). Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus et de dépendance aux médicaments, le traitement ne devra être administré que pendant une courte durée et sous supervision médicale. ANTALGEX T doit être utilisé avec prudence 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, une altération de la conscience d'origine inconnue, des troubles du centre respiratoire ou 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 survenant lors d'un sevrage d'opiacés peuvent apparaître même à des doses thérapeutiques et pendant un traitement de courte durée (voir rubrique 4.8). Lorsqu'un patient ne nécessite plus de traitement par ANTALGEX T, il est recommandé de réduire progressivement la dose afin d'éviter les symptômes de sevrage, en particulier après de longues périodes de traitement. 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 données nouvelles, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.

#### **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, confusion, voire coma.

- **IMAO sélectifs A**

Par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs

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

- **IMAO sélectifs B**

Manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, confusion, 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 tramadol.

## **Associations déconseillées**

- **Alcool**

L'alcool majore l'effet sédatif des analgésiques opioïdes.

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 opioïdes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)**

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

## **Association à prendre en compte :**

- Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel convulsivant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).
- L'utilisation thérapeutique concomitante de tramadol et de médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs MAO (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine, peut causer un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Autres dérivés opioïdes (y compris antitussifs et les traitements de substitution),  
Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres dépresseurs du système nerveux central tels que d'autres analgésiques opioïdes (incluant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution), autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide et 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.
- Médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et apparentés : L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet cumulatif de dépression du SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doit être limitée (voir rubrique 4.4).
- En fonction des besoins cliniques, une évaluation du temps de prothrombine doit être réalisée en cas de co-administration d'ANTALGEX T avec des dérivés de type warfarine, des allongements de l'INR ayant été rapportés.
- Dans un nombre limité d'études, l'utilisation pré- ou post-opératoire de l'antiémétique antagoniste 5-HT<sub>3</sub> (ondansétron) a nécessité une augmentation de tramadol chez les patients traités pour douleurs post-opératoires.

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

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

- Données concernant le paracétamol:

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction. Un grand nombre de données sur les femmes enceintes n'indiquent pas de toxicité malformative, ni de toxicité foeto/néonatale. Les études épidémiologiques sur le développement neurologique des enfants exposés au paracétamol *in utero* ne donnent pas de résultats concluants.

- Données concernant le tramadol:

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer la sécurité d'emploi chez la femme enceinte. Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut induire des modifications de la fréquence respiratoire, qui ne sont toutefois habituellement pas cliniquement significatives. Un traitement prolongé pendant la grossesse peut causer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né après l'accouchement, suite à une accoutumance.

### Allaitement

ANTALGEX T étant une association fixe de principes actifs contenant du tramadol, ce médicament ne doit pas être administré pendant l'allaitement ou bien l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par ANTALGEX T. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire après une dose unique d'ANTALGEX T.

Données concernant le paracétamol:

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel mais pas en quantité cliniquement significative.

Données concernant le tramadol:

Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est excrété dans le lait maternel. Durant la période du post-partum immédiat, une prise orale quotidienne jusqu'à 400 mg de tramadol par la mère correspond à une quantité moyenne de tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 3 % de la dose prise par la mère ajustée au poids corporel. Ainsi, il convient soit de ne pas utiliser le tramadol pendant la lactation, soit d'interrompre l'allaitement lors d'un traitement par tramadol. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire à la suite d'une prise unique de tramadol.

### Fertilité

La surveillance post commercialisation n'a révélé aucun effet du tramadol sur la fertilité. Les études animales n'ont pas démontré d'effet du tramadol sur la fertilité. Aucune étude sur la fertilité n'a été menée avec une combinaison de tramadol et de paracétamol.

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

Le 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 paracétamol/ chlorhydrate de tramadol sont des nausées, des sensations de vertiges et une somnolence, qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Les terminologies suivantes ont été utilisées afin de classer l'incidence des effets indésirables:

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100, < 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Rare	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Très rare	$< 1/10.000$
Fréquence indéterminée	fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

##### Affections cardiaques :

- Peu fréquents : palpitations, tachycardie, arythmie.

##### Affections oculaires :

- Rares : vision floue, myosis, mydriase.

##### Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Peu fréquent: acouphènes

##### Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : nausées.
- Fréquents: vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences.
- Peu fréquents: dysphagie, melaena.

##### Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquents: frissons, douleurs thoraciques.

##### Investigations :

- Peu fréquent: augmentation des transaminases.

##### Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée: hypoglycémie.

##### Affections du système nerveux :

- Très fréquents: sensations de vertige, somnolence.
- Fréquents: céphalées, tremblements.
- Peu fréquents: contractions musculaires involontaires, paresthésies, amnésie.
- Rares: ataxie, convulsions, syncope, troubles de la parole.

##### Affections psychiatriques :

- Fréquents : état de confusion, modification de l'humeur (anxiété, nervosité, état d'euphorie), troubles du sommeil.
- Peu fréquents: dépression, hallucinations, cauchemars.
- Rares: délirium, dépendance médicamenteuse.

##### Surveillance post-marketing :

- Très rare: abus.

##### Affections du rein et des voies urinaires :

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

### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent: dyspnée.

### Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Fréquents: hyperhidrose, prurit.
- Peu fréquent : réactions cutanées (par exemple, éruption cutanée, urticaire).

### Affections vasculaires :

- Peu fréquents: hypertension, bouffées de chaleur.

\*Bien que non observés au cours des études cliniques, la survenue d'effets indésirables connus pour être liés à l'administration de tramadol ou de paracétamol ne peut être exclue :

### **Tramadol**

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus (tramadol).
- Les données obtenues après la commercialisation du tramadol ont révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, en particulier, une augmentation du temps de prothrombine.
- Rare ( $\geq 1/10.000$  à  $<1/1.000$ ) : réactions allergiques avec symptômes respiratoires (par exemple dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème de Quincke) et anaphylaxie.
- Rare ( $\geq 1/10.000$  à  $<1/1.000$ ) : modification de l'appétit, faiblesse motrice, et dépression respiratoire.
- Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après administration de tramadol, dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (selon la personnalité et la durée du traitement). Ils incluent des modifications de l'humeur (habituellement un état d'euphorie, occasionnellement dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitives et sensorielles (par exemple, capacité décisionnelle, troubles de la perception).
- Affections du système nerveux : fréquence indéterminée : Syndrome sérotoninergique.
- L'aggravation de l'asthme a été rapportée bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.
- Des symptômes de syndrome de sevrage médicamenteux, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opioïdes peuvent survenir, tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes très rarement survenus lors de l'arrêt brutal du chlorhydrate de tramadol sont : attaques de panique, attaques d'angoisse graves, hallucinations, paresthésies, acouphènes et des symptômes SNC inhabituels.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : fréquence non connue : hoquet.

### **Paracétamol**

- Bien que les effets secondaires du paracétamol soient rares, 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 induire 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.
- Des réactions cutanées sévères ont été rapportées dans de très rares cas.

### 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**

ANTALGEX T est une association fixe de principes actifs. Au cours d'un surdosage, la symptomatologie peut inclure les signes et symptômes de toxicité du tramadol, du paracétamol ou de ces deux principes actifs.

### **Symptômes liés au surdosage en tramadol:**

En principe lors d'une intoxication par le tramadol, l'on peut s'attendre des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes). Il s'agit principalement 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 conduire à l'arrêt respiratoire.

Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

### **Symptômes liés au surdosage en paracétamol:**

Le surdosage est particulièrement grave chez les jeunes enfants.

Les symptômes d'un surdosage au paracétamol au cours des 24 premières heures sont les suivants : 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 glucosique et une acidose métabolique peuvent survenir. En cas d'intoxication massive, une 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. Il est admis que des quantités excessives de métabolites toxiques (habituellement dégradés par la glutathion-oxydase lorsque le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique) pourraient se lier de façon irréversible au tissu hépatique.

### **Traitement 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 de la fonction hépatique.
- Les tests de la fonction hépatiques doivent être effectués le plus rapidement possible 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 par stimulation (si le patient est conscient), ou par lavage gastrique.

- Le maintien des fonctions vitales tel que le maintien 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 ANTALGEX T 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 immédiatement sous surveillance médicale. Un lavage gastrique doit être pratiqué chez tout adulte ou adolescent ayant ingéré environ 7,5 g ou plus de paracétamol au cours des 4 heures qui précèdent ou chez tout enfant ayant ingéré 150 mg/kg ou plus de paracétamol au cours des 4 heures qui précèdent. 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 (NAC) par voie intraveineuse, 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 NAC doit dans tous les cas 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 NAC 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 le surdosage.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique: Tramadol, en association.

Code ATC: **N02 AJ 13**

#### **ANALGESIQUE**

Le tramadol est un analgésique opioïde d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs  $\mu$ . 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 présente pas d'effet dépressur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus influencée. 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.

ANTALGEX T 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 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 de tramadol/paracétamol (37,5 mg/325 mg), les pics de concentration plasmatique de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 4,2 µg/ml (paracétamol) sont respectivement atteints après 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 0,9 h (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes  $t_{1/2}$  sont de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 2,5 h (paracétamol).

Lors des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains après administration orale unique et répétée de tramadol/paracétamol, 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 ANTALGEX T, l'absorption 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 tramadol.

L'administration orale de ANTALGEX T 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; ANTALGEX T peut donc être administré indépendamment des repas.

### Distribution

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

Le paracétamol semble être largement distribué aux principaux tissus de l'organisme, 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.

### Métabolisme

Le tramadol est métabolisé de façon importante après administration orale. Environ 30 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme inchangée alors que 60 % de la dose sont excrétés 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 glucuroconjugaison 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.

### **Elimination**

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 de 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 prolongée.

### **5.3. Données de sécurité précliniques**

Les études conventionnelles utilisant les normes actuellement acceptées pour l'évaluation de la toxicité pour la reproduction et le développement ne sont pas disponibles.

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée sur l'association fixe (tramadol et paracétamol) en vue d'évaluer la carcinogénèse, la mutagénèse ou l'altération de la fertilité.

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

L'association 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 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 tramadol chez l'homme.

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

Les études réalisées chez l'animal avec le tramadol révèlent, à doses très élevées, un effet sur l'organogenèse, l'ossification et la mortalité néonatale, associé à une materno-toxicité. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement des descendants ne sont pas modifiés. Le tramadol passe la barrière placentaire. La fertilité chez l'homme et la femme n'est pas affecté.

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 cancérigène 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**

Gélule : Hydrogénophosphate de calcium dihydraté, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité à une température ne dépassant pas 30 °C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

ANTALGEX T est disponible en boîtes de 20 gélules.

Les gélules d'ANTALGEX T sont conditionnées sous blister en PVC opaque/aluminium.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. DISPENSATION (MODE DE DELIVRANCE)**

Vente sans ordonnance

Vente sur ordonnance

Liste I

## **8. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AMM**

Exphar s.a.  
Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone II  
Avenue Thomas Edison 105  
1402 Thines (Belgique)  
Téléphone +32 (0)67 68 84 05  
Fax +32 (0)67 68 84 19

## **9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT**

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,  
E-1105, RIICO Industrial Area, Phase-III,  
Bhiwadi, District Alwar (Raj.) INDE  
Phone: +91 1493 221316  
Fax: +91 1493 220659

## **10. DATE DE MISE A JOUR**

Février 2022.