



## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. NOM DU PRODUIT: Febrex-TM

**Nom générique:** Paracétamol et de chlorhydrate de tramadol

**Forme:** Comprimés

### 1. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### Composition

Chaque comprimé pelliculé contient:

Paracétamol Ph. Eur ..... 325 mg

Chlorhydrate de tramadol Ph.Eur..... 37,5 mg

Couleurs: oxyde de fer jaune, dioxyde de titane

#### Ingrédients

| Sr. no. | Ingrédients                                    | Référence standard | Unité par forme (mg/Comprimé) | Fonction                      |
|---------|------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1       | Paracétamol                                    | Ph.Eur.            | 325.0                         | Active                        |
| 2       | Hydrochloride de Tramadol                      | Ph.Eur.            | 37.5                          | Active                        |
| 3       | Amidon pré gélatinisé                          | Ph.Eur.            | 21.8                          | Binder                        |
| 4       | Glycolate d'amidon sodique (Type A) (Primogel) | Ph.Eur.            | 18.0                          | Désintégrant                  |
| 5       | Cellulose microcristalline (Avicel PH 102)     | Ph.Eur.            | 25.6                          | diluant                       |
| 6       | Stéarate de magnésium                          | Ph.Eur.            | 2.1                           | lubrifiant                    |
| 7       | Jaune d'Opadry 15B82958                        | Interne            | 9.14                          | Première couche de revêtement |
| 8       | Eau purifiée                                   | Ph.Eur.            | --                            | Conducteur                    |

### 2. FORME PHARMACEUTIQUE DU PRODUIT: Comprimés

Les comprimés de Paracétamol et de chlorhydrate de tramadol de couleur jaune sont pelliculés de forme ovale et avec gaufrage "325" sur un côté du comprimé.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Febrex-TM (Paracétamol et chlorhydrate de tramadol) comprimé est indiqué pour le traitement symptomatique de la douleur modérée à sévère. L'utilisation de paracétamol et de



chlorhydrate de tramadol doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à sévère nécessite une association de tramadol et paracétamol.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

**Adultes et adolescents (12 ans et plus):** L'utilisation de paracétamol et de chlorhydrate de tramadol est limitée aux patients dont la douleur modérée à sévère nécessiter une association de tramadol et paracétamol. La posologie doit être ajustée individuellement en fonction de l'intensité de la douleur et de la réponse du patient.

Une dose initiale des deux, paracétamol et de tramadol chlorhydrate est recommandée. Des doses supplémentaires peuvent être prises au besoin, n'excédant pas 8 comprimés (équivalent à 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol) par jour. L'intervalle de prise ne doit pas être inférieur à six heures. Febrex-TM ne doit en aucun cas être administré pendant longtemps que si cela est strictement nécessaire. En cas de traitement à long terme ou répété avec du paracétamol et de chlorhydrate de tramadol, il est nécessaire en raison de la nature et de la gravité de la maladie, de prendre des précautions telle une surveillance régulière (avec des arrêts dans le traitement, si possible), afin de déterminer si la poursuite du traitement est nécessaire.

**Enfants:** l'efficacité et la sûreté de paracétamol et de chlorhydrate de tramadol n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé dans cette population

**Gériatrie:** Les doses habituelles peuvent être utilisées mais il convient de noter que chez les volontaires âgés de plus de 75 ans, la demi-vie d'élimination du tramadol a augmenté de 17% après administration orale. Chez les patients de plus de 75 ans, il est recommandé que l'intervalle minimal entre les doses ne doit pas être inférieure à 6 heures, en raison de la présence de Tramadol.

**Insuffisance rénale:** En raison de la présence de tramadol, l'utilisation de chlorhydrate de tramadol n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <10 ml / min). En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 10 et 30 ml / min), la posologie doit être augmentée à 12 heures d'intervalle. Comme le tramadol est éliminé très lentement par hémodialyse ou par hémofiltration, l'administration après dialyse pour maintenir l'analgésie n'est généralement pas nécessaire.

#### 4.3 Contre-indications

Febrex-TM est contre indiqué dans les cas suivants :

- Réactions d'hypersensibilité au tramadol, paracétamol ou à l'un des composants,
- Intoxication aiguë due à l'alcool, des hypnotiques, des analgésiques à action centrale, des opioïdes ou des psychotropes,
- Patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou dans les deux semaines suivant leur retrait,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Épilepsie non contrôlée par un traitement.



#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

**AVERTISSEMENTS:** - adultes et adolescents de plus de 12 ans et plus : La dose maximale est de 8 comprimés de Febrex-TM ne doit pas être dépassée. Afin d'éviter un surdosage accidentel, les patients doivent être informés de ne pas dépasser la dose recommandée et ne pas utiliser simultanément d'autres paracétamol (automédication) ou des produits contenant du chlorhydrate de tramadol sans avis d'un médical.

- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 10 \text{ ml / mm}$ ), Febrex-TM n'est pas recommandé.

- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, Febrex-TM ne doit pas être utilisé. Les risques de surdosage avec paracétamol sont plus élevés chez les patients atteints de la maladie alcoolique du foie non cirrhotique. Dans les cas modérés l'allongement de l'intervalle de dosage doit être examiné attentivement.

- En cas d'insuffisance respiratoire sévère, Febrex-TM n'est pas recommandée.

- Le tramadol n'est pas approprié comme un substitut chez les patients sous opiacés. Même s'il est un agoniste opioïde, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage de la morphine.

- Des cas de convulsions ont été rapportés chez des patients traités avec tramadol sujets à des crises ou prenant d'autres médicaments qui baissent le seuil épileptogène, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, les analgésiques à action centrale ou anesthésie locale. Les patients épileptiques contrôlés par un traitement ou les patients prédisposés aux convulsions ne doivent être traités avec Febrex-TM seulement si les circonstances l'exigent. Des cas de convulsions ont été observés chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque augmente lorsque les doses de tramadol dépassent la limite de dose maximale recommandée

- L'utilisation concomitante d'opioïdes agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée.

#### **PRECAUTIONS:**

Febrex-TM doit être utilisé avec prudence chez les patients sous traitement avec des opiacés, ou chez les patients ayant un traumatisme crânien, chez les patients sujets à des troubles convulsifs, troubles des voies biliaires, dans un état de choc, dans un état de perte de conscience pour des raisons inconnues, avec les problèmes affectant la fonction respiratoire ou avec une pression intracrânienne.

En cas de surdosage, le paracétamol peut entraîner une toxicité hépatique chez certains patients.

Aux doses thérapeutiques, le tramadol a un potentiel pouvant provoquer des symptômes de sevrage. Rarement, des cas de dépendance et d'abus ont été signalés. Les symptômes de



réactions de sevrage, analogues à ceux qui se produisent au cours de sevrage aux opiacés peuvent survenir.

La prudence est recommandée en cas d'association du tramadol avec les dérivés coumariniques (oxyde nitreux et enflurane); des cas d'augmentation de l'INR et des ecchymoses chez certains patients ont été rapportés. L'utilisation du tramadol pendant l'anesthésie doit être évitée.

#### **4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions:**

##### **L'utilisation concomitante est contre-indiquée avec:**

- **IMAO sélectifs ou non** : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, coma.

En cas de traitement récent par les IMAO, respecter un délai de 15 jours avant la mise en route d'un traitement par tramadol.

##### **L'utilisation concomitante est déconseillée avec:**

- **Alcool**: L'alcool augmente l'effet sédatif des analgésiques opioïdes. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la consommation de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- **Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques**: Risque de diminution de l'efficacité et de courte durée en raison de la diminution des concentrations plasmatiques oftramadol.
- **agonistes-antagonistes des opiacés (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)**: Diminution de l'effet antalgique par blocage au niveau des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

##### **L'utilisation concomitante qui doit être pris en considération:**

- Des cas isolés de syndrome sérotoninergique ont été rapportés en cas d'association du tramadol à doses thérapeutiques avec d'autres agents sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Le syndrome sérotoninergique peut se manifester par des symptômes tels que confusion, agitation, fièvre, sueurs, ataxie, hyperreflexie ostéotendineuse, myoclonie et diarrhée.
- **Autres dérivés opiacés (médicaments antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines et barbituriques** : risque accru de dépression respiratoire qui peut être fatal en cas de surdosage.
- **Autres dépresseurs du système nerveux central, tels les autres dérivés opiacés (médicaments antitussifs et traitements de substitution) , barbituriques , benzodiazépines, autres anxiolytiques , hypnotiques, antidépresseurs sédatifs , antihistaminiques sédatifs , neuroleptiques, médicaments agissant sur les antihypertenseurs, la thalidomide et baclofène.**



Ces médicaments peuvent entraîner une augmentation de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- Sur le plan médical, l'évaluation périodique du temps de prothrombine doit être effectuée lorsque Febrex-TM et warfarine sont administrés en même temps en raison de rapports d'augmentation de l'INR.
- D'autres médicaments connus pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N -déméthylation) et éventuellement le métabolisme du métabolite actif O -déméthylé. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas été étudiée.
- Les médicaments réduisant le seuil épiléptogène, tels que le bupropion, le recaptage de la sérotonine, les inhibiteurs des antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques. L'utilisation concomitante de tramadol avec ces médicaments peut augmenter le risque de convulsions. La vitesse d'absorption du paracétamol peut être augmentée par le métoclopramide ou la dompéridone et une absorption réduite par la cholestyramine.
- Dans un nombre limité d'études de l'application pré- ou postopératoire de l'antiémétique antagoniste 5-HT3 ondansétron a augmenté le besoin de tramadol chez les patients souffrant de douleurs postopératoires.

#### **4.6 Grossesse et allaitement :**

##### **Grossesse:**

Comme Febrex-TM est une association fixe d'ingrédients actifs dont tramadol, il ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse.

- **Paracétamol** : Les études épidémiologiques chez la femme enceinte n'ont pas montré d'effets néfastes dus au paracétamol utilisé aux doses recommandées.
- **Tramadol** : Le tramadol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il n'y pas de preuves suffisantes permettant d'évaluer l'innocuité du tramadol chez les femmes enceintes. Le tramadol administré avant ou pendant la naissance n'affecte pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut induire des changements dans la fréquence respiratoire, qui ne sont généralement pas cliniquement pertinents. Le traitement à long terme pendant la grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né, comme une conséquence de l'accoutumance.

##### **Allaitement:**

Comme Febrex-TM est une association fixe d'ingrédients actifs dont tramadol, il ne doit pas être ingéré pendant l'allaitement.

- **Paracétamol** : Le paracétamol est excrété dans le lait maternel, mais pas en quantité cliniquement significative. Les données disponibles ne permettent pas une contre-indication du paracétamol pendant l'allaitement.



- **Tramadol** : Le tramadol et ses métabolites se retrouvent en petites quantités dans le lait maternel. Un enfant peut ingérer environ 0,1 % de la dose administrée à la mère. Le tramadol ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

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

En cas de troubles transitoires de vision, le patient doit attendre que cela passe avant de conduire ou d'utiliser des machines.

#### **4.8 Effets secondaires**

##### **Effets secondaires plus fréquents (chez plus de 10% des patients):**

Nausées, étourdissements et somnolence.

##### **Troubles du système cardiovasculaire:**

- Peu fréquent (111000 à <11100): hypertension, palpitations, tachycardie, arythmie.

##### **Troubles du système nerveux central et périphérique:**

- Très fréquent ( $\geq 1/10$ ): étourdissements, somnolence
- Fréquent (11100 à <1110): Céphalées
- Peu fréquent (111000 à <1/100): contractions musculaires involontaires, paresthésies, acouphènes
- Rare (1110000 à <111000): ataxie, convulsions

##### **Troubles psychiatriques:**

- Fréquent (11100 à < 1110): confusion, changements d'humeur (anxiété, nervosité, euphorie), insomnie
- Peu fréquent (111000 à < 11100) : dépression, hallucinations, cauchemars, amnésie
- Rare (1/ 10000 à <1/ 1000) : la dépendance aux médicaments.

##### **La surveillance après vente**

Très rare (<1/ 10000) : abus.

Troubles de la vision :

- Rare (1/ 10000 à <1/ 1000) : vision floue

##### **Troubles du système respiratoire:**

- Peu fréquent (1/1000 à < 11100) : dyspnée

##### **Troubles gastro -intestinaux:**

- Très fréquent (1/1 0) : nausées
- Fréquent (III 00 à < III 0) : vomissements, constipation, sécheresse de la bouche, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulence
- Peu fréquent (111000 à < 11100) : dysphagie, méléna.

##### **Troubles hépatiques et du système biliaire :**

- Peu fréquent (1/1000 à <1/100) : augmentation des transaminases hépatiques.

##### **Peau et éruptions cutanées :**

- Fréquent ( $\geq 1 /100$  à < III 0) : sueurs, prurit



- Peu fréquent (1/1000 à <1 /100) : réactions cutanées (éruption cutanée, urticaire).

**Troubles du système urinaire:**

- Peu fréquent (1/1000 à < 1/100) : albuminurie, troubles de la miction (dysurie et rétention urinaire).

**Troubles organiques :**

- Peu fréquent (1/1000 à < 1/100) : frissons, bouffées de chaleur, douleurs thoraciques.

Bien que non observée lors des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables suivants liés à l'administration du Tramadol ou du paracétamol ne peut être exclue :

**Tramadol**

- Hypotension orthostatique, bradycardie, effondrement (Tramadol).
- La surveillance après vente du Tramadol a révélé des cas rares d'altérations des effets de la warfarine, telle l'élévation du temps de prothrombine.
- Rares cas (1/10000 à <1/1000) : réactions allergiques avec symptômes respiratoires (dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème de Quincke) et anaphylaxie
- Rares cas (1/10000 à < 1/1000) : modifications de l'appétit, faiblesse musculaire et dépression respiratoire.
- Des effets secondaires psychiques peuvent survenir après administration de Tramadol variant individuellement en intensité et en nature (en fonction de la personnalité et de la durée du traitement). Il s'agit notamment des changements d'humeur (dysphorie occasionnelle), des modifications de l'activité (suppression occasionnelle de l'augmentation) et les changements dans la capacité cognitive et sensorielle (troubles comportementaux de la perception) .
- Des cas d'aggravation de l'asthme ont été rapportés bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.
- Les symptômes de réactions de sevrage, analogues à ceux qui se produisent au cours de sevrage aux opiacés peuvent survenir: agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et gastro-intestinaux.
- D'autres symptômes rares en cas d'arrêt brusque du chlorhydrate Tramadol: panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes et symptômes neurologiques inhabituelles.

**Paracétamol**

- Les effets secondaires du paracétamol sont rares, mais des cas d'hypersensibilité telle une éruption cutanée peuvent survenir. Il peut y avoir des troubles sanguins, telles la thrombocytopénie et une agranulocytose, mais celles-ci ne sont pas nécessairement liées au paracétamol.
- Plusieurs rapports ont montré que le paracétamol peut provoquer des cas d'hypoprothrombinémie lorsqu'il est administré avec des composés apparentés à la warfarine. Dans d'autres études, le temps de prothrombine n'a pas changé.

**4.9 Surdosage :****Paracétamol :**

Febrex-TM est une association fixe d'ingrédients actifs.



En cas de surdosage, les symptômes sont des signes et symptômes de toxicité avec Tramadol ou paracétamol ou à la fois avec ces ingrédients actifs.

**Les symptômes du surdosage avec Tramadol :**

En principe, en cas d'intoxication par le Tramadol, des symptômes semblables à ceux d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont à prévoir. Il s'agit en particulier des cas de myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, troubles de la conscience, de coma, des convulsions et une dépression respiratoire jusqu'à l'arrêt respiratoire.

**Les symptômes d'un surdosage avec paracétamol :**

Un surdosage est particulièrement préoccupant chez les jeunes enfants.

Les symptômes d'un surdosage avec paracétamol dans les premières 24 heures sont pâleur, nausées, vomissements, anorexie et douleurs abdominales. Des affections au foie peuvent se manifester 12 à 48 heures après l'administration. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique peuvent se produire. En cas d'intoxication grave, l'insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, le coma et la mort. Des cas d'insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë peuvent se développer même en l'absence de lésions hépatiques graves. Des cas d'arythmies cardiaques et de pancréatite ont été rapportés. Des affections au foie sont peuvenr survenir chez les adultes qui ont pris 7,5-10 g ou plus de paracétamol. On considère que les quantités excédentaires d'un métabolite toxique (habituellement suffisamment détoxifié par le glutathion lorsque des doses normales de paracétamol sont administrées), se lient de façon irréversible aux tissus du foie.

**Traitement d'urgence :**

- Transférer immédiatement le malade à une unité spécialisée.
- Maintenir les fonctions respiratoires et circulatoires
- Avant de commencer le traitement, faire un prélèvement sanguin si possible pour mesurer la concentration plasmatique du paracétamol et du tramadol afin d'effectuer des tests hépatiques.
- Effectuer des tests hépatiques au début du surdosage et à répéter toutes les 24 heures. Une augmentation des enzymes hépatiques (ASA T, ALAT) est habituellement observée, ce qui normalise après une ou deux semaines.
- Vider l'estomac en obligeant le patient à vomir (lorsque le patient est conscient) par une irritation ou un lavage gastrique.
- Les mesures de soutien telles que le maintien de la perméabilité des voies aériennes et de la fonction cardiovasculaire devraient être institués ; naloxone doit être utilisée pour inverser la dépression respiratoire, des cas de crises peuvent être contrôlés avec le diazépam.

**Tamadol :**

- Le tramadol est très peu éliminé du sérum par hémodialyse ou hémofiltration. C'est pourquoi le traitement de surdosage avec du paracétamol et chlorhydrate de tramadol par hémodialyse ou hémofiltration seule n'est pas approprié pour la désintoxication.

## 5. Propriétés pharmacologiques

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques:

Tramadol est un analgésique opioïde, qui agit sur le système nerveux central. Tramadol est un agoniste non sélectif pure des  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$  récepteurs opioïdes avec une plus grande affinité pour les récepteurs  $\mu$ . D'autres mécanismes qui contribuent à son effet analgésique sont l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et l'amélioration de la libération de sérotonine. Le tramadol a un effet antitussif. Contrairement à la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol n'a pas d'effet dépressur respiratoire. De même, la motilité gastro- intestinale n'est pas modifiée. Les effets cardiovasculaires sont généralement rares. La puissance du tramadol est un dixième à un sixième de celle de la morphine. Le mécanisme précis des propriétés analgésiques de paracétamol est inconnu et peut entraîner des effets centraux et périphériques.

Paracétamol et Le chlorhydrate de tramadol se positionnent comme une analgésique à l'étape II dans l'échelle de traitement de la douleur par l'OMS et devraient être utilisés en conséquence par le médecin.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques:

Tramadol est administré sous forme racémique et les formes  $[-]$  et  $[+]$  de tramadol et de son métabolite M1, sont détectées dans le sang. Bien que le tramadol est rapidement absorbé après administration, son absorption est plus lente (et sa demi -vie plus longue) que celle du paracétamol. Après une administration orale unique d'un comprimé de tramadol / paracétamol (37,5 mg/325 mg), les concentrations plasmatiques maximales de 64.3/55.5 ng / ml  $[(+)$  - tramadol /  $(-)$  - tramadol ] et 4,2 pg / ml (paracétamol ) sont atteintes après 1,8 h  $[(+)$  - tramadol /  $(-)$  - tramadol ] et 0,9 h ( paracétamol ), respectivement .

Les demi-vies moyenne d'élimination sont de 112 5.1/4.7 h  $[(+)$  - tramadol /  $(-)$  - tramadol ] et 2,5 h ( paracétamol ). Au cours des études de pharmacocinétique chez des volontaires sains après administration orale unique et répétée de paracétamol et du chlorhydrate de tramadol, aucun changement significatif clinique n'a été observé dans les paramètres cinétiques de chaque principe actif par rapport aux paramètres des ingrédients actifs utilisés seuls.

**Absorption:** Le tramadol racémique est rapidement et presque complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 100 mg est d'environ 75%. Après administration de doses répétées, la biodisponibilité est augmentée et atteint environ 90%. Après l'administration de paracétamol et de chlorhydrate de tramadol, l'absorption orale de paracétamol est rapide et complète et se déroule principalement dans l'intestin grêle. Les concentrations plasmatiques maximales de paracétamol sont atteintes en une heure et ne sont pas modifiées par l'administration concomitante de tramadol.

L'administration orale de paracétamol et du chlorhydrate de tramadol avec des aliments n'a pas d'effets significatifs sur la concentration plasmatique maximale et l'étendue de l'absorption du tramadol ou du paracétamol. Le paracétamol et le chlorhydrate de tramadol peuvent être pris indépendamment des repas.

**Distribution:**

Le tramadol a une forte affinité tissulaire ( $V_d$ ,  $\square = 203 \pm 40$  l). Il a une liaison protéine plasmatique de l'ordre de 20%. Le paracétamol est largement distribué dans la plupart des tissus du corps à l'exception des graisses. Son volume de distribution apparent est d'environ 0,9 l/kg. Une petite portion relative (~ 20%) de paracétamol est liée aux protéines plasmatiques.

**Métabolisme:**

Le tramadol est métabolisé après administration orale. Environ 30% de la dose est excrétée dans l'urine sous forme inchangée, alors que 60% de la dose est excrétée 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 le CYP3A) en métabolite M2. M1 est ensuite métabolisé par N-déméthylation par conjugaison avec l'acide glucuronique. La demi-vie d'élimination plasmatique de M1 est de 7 heures. Le métabolite M1 possède des propriétés analgésiques et est plus puissant que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques de M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et les contributions à l'effet clinique sont peu susceptibles de changer à doses multiples.

Le paracétamol est métabolisé principalement dans le foie par deux grands axes hépatiques : glucuronidation et sulfatation. Cette dernière voie peut être saturée rapidement à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Une petite fraction (moins de 4%) est métabolisée par le cytochrome P 450 à un intermédiaire actif (le benzoquinoneimine N -acétyl ) qui , dans des conditions normales d'utilisation , est rapidement détoxifié par le glutathion et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et mercapturique acide . Cependant, au cours de surdosage massif, la quantité de ce métabolite augmente.

**Elimination:** Le tramadol et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins. La demi-vie du paracétamol est d'environ 2 à 3 heures chez les adultes. Elle est plus courte chez les enfants et un peu plus chez le nouveau-né et chez les patients cirrhotiques. Le paracétamol est principalement éliminé par formation dose-dépendante de glucuro et dérivés sulfamide conjugués. Moins de 9% du paracétamol est éliminé sous forme inchangée dans les urines. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie de deux composés se prolonge.

**5.3 Données de sécurité précliniques**

Non disponible.

**6. DONNEES PHARMACEUTIQUES****6.1 Incompatibilités**

Non disponible

**6.2 Durée de conservation**

3 années



### **6.3 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température en dessous de 30 ° C, à l'abri de la lumière.

TENIR TOUT MEDICAMENT HORS DE PORTEE DES ENFANTS.

### **7.0 Fabriqué par :**

: Indoco Remedies Limited  
Indoco House, 166, C.S.T Road,  
Santacruz (E), Mumbai - 400 098, India.

**Tel No.** : +91-22-26541851-55

**Fax No.** : +91-22-26523976

### **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Octobre 2013