

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

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

Non modifié

##### 4.3. Contre-indications

Non modifié

##### 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 IXPRIIM 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.

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

IXPRIIM 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.

IXPRIIM 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. En effet, bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.

Des convulsions ont été rapportées principalement chez des patients prédisposés traités par 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 IXPRIIM qu'en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque peut être accru lorsque les doses 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.

IXPRIM 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 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 opératoire. Dans l'attente de nouvelles données complémentaires, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.

IXPRIM contient du lactose. Les patients ne devront pas prendre ce médicament en cas d'antécédents héréditaires tels qu'une galactosémie, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose.

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

Non modifié

## 4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

## 4.8. Effets indésirables

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

### Troubles du système cardiovasculaire

- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ) : hypertension, palpitations, tachycardie, arythmie.

### Troubles du système nerveux central et périphérique :

- Très fréquents ( $\geq 1/10$ ) : sensations vertigineuses, somnolence,
- Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : céphalées, tremblements,
- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ) : contractions musculaires involontaires, paresthésies, acouphènes,
- Rares ( $\geq 1/10000$  à  $<1/1000$ ) : ataxie, convulsions, syncope.

### Troubles psychiatriques

- Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : confusion, modification de l'humeur (anxiété, nervosité, euphorie), troubles du sommeil,
- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ) : dépression, hallucinations, cauchemars, amnésie,
- Rares ( $\geq 1/10000$  à  $<1/1000$ ) : dépendance médicamenteuse

### Surveillance post-commercialisation

- Très rare ( $<1/10000$ ) : abus.

### Troubles visuels

- Rares ( $\geq 1/10000$  à  $<1/1000$ ) : vision floue.

### Troubles du système respiratoire

- Peu fréquents : ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ): dyspnée.

### Troubles gastro-intestinaux

- Très fréquents ( $\geq 1/10$ ): nausées,
- Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences,
- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ): dysphagie, melaena.

### Troubles du système hépato-biliaire

- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ) : augmentation des transaminases hépatiques.

### Troubles cutanés et annexes

- Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : sueurs, prurit,
- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ) : réactions cutanées (par exemple, éruption cutanée, urticaire).

### Troubles du système urinaire

- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ) : albuminurie, troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

### Corps entier

- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ) : frissons, bouffées de chaleur, douleurs thoraciques.

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

### Tramadol

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus.
- Les données post-marketing du 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 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 exaltation, 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.

### 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

#### **4.9. Surdosage**

Non modifié

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Non modifié

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Non modifié

#### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non modifié

### **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

#### **6.1. Liste des excipients**

Non modifié

#### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

#### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Non modifié

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Non modifié

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

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

*Dénomination du médicament*

Non modifié

*Encadré*

Non modifié

*Sommaire notice*

Non modifié

**1. QU'EST-CE QUE IXPRI 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?**

*Classe pharmacothérapeutique*

Non modifié

*Indications thérapeutiques*

Non modifié

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IXPRI 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé ?**

*Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament*

Non modifié

*Contre-indications*

Non modifié

*Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

Non modifié

*Interactions avec d'autres médicaments*

Non modifié

*Interactions avec les aliments et les boissons*

Non modifié

*Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

*Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Non modifié

*Sportifs*

Non modifié

*Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

Non modifié

*Liste des excipients à effet notoire*

Non modifié

### 3. COMMENT PRENDRE IXPRI 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé ?

*Instructions pour un bon usage*

Non modifié

*Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

Non modifié

*Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

*Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

*Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

*Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, IXPRI 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

**Très Fréquents** (plus de 1 patient sur 10) :

- nausées,
- sensation de vertige, somnolence.

**Fréquents** (moins de 1 patient sur 10, mais plus de 1 patient sur 100) :

- vomissements, digestion difficile (constipation, ballonnements, diarrhée), douleurs abdominales, sécheresse de la bouche,
- démangeaisons, sueurs,
- maux de tête, tremblements,
- confusion, troubles du sommeil, modifications de l'humeur (anxiété, nervosité, euphorie).

**Peu Fréquents** (moins de 1 patient sur 100, mais plus de 1 patient sur 1000) :

- augmentation de la pression artérielle, troubles du rythme cardiaque,
- difficulté ou douleur lorsque vous urinez,
- réactions cutanées (éruptions, urticaire par exemple),
- picotements, engourdissements, sensations de fourmillement au niveau des membres, bourdonnements d'oreille, contractions musculaires involontaires,
- dépression, cauchemars, hallucinations (perception de choses qui n'existent pas dans la réalité), amnésie,
- difficultés à avaler, sang dans les selles,
- frissons, bouffées de chaleur, douleurs dans la poitrine,
- gêne respiratoire.

**Rares** (moins de 1 patient sur 1000, mais plus de 1 patient sur 10000) :

- convulsions, difficulté à coordonner les mouvements,
- dépendance médicamenteuse,
- troubles visuels,

- perte de conscience transitoire (syncope).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les personnes prenant des médicaments contenant uniquement du tramadol ou du paracétamol. Contactez votre médecin si vous présentez l'un de ces effets pendant que vous prenez IXPRI 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé :

- sensation de faiblesse lorsque vous vous levez après être resté allongé ou assis, diminution de la fréquence cardiaque, modification de l'appétit, faiblesse musculaire, respiration ralentie ou affaiblie, modification de l'humeur, modification de l'activité, modification de la perception, aggravation d'un asthme existant.
- dans de rares cas, une éruption cutanée, signe de réaction allergique, peut se développer avec un gonflement soudain du visage et du cou, des difficultés respiratoires ou une diminution de la pression artérielle et un évanouissement. Si vous êtes concernés, arrêtez votre traitement et consultez immédiatement votre médecin. Vous ne devez pas continuer de prendre ce traitement.

Dans de rares cas, prendre un médicament à base de tramadol peut provoquer une dépendance et rendre difficile l'arrêt du traitement.

Dans de rares cas, les personnes ayant pris du tramadol depuis quelques temps peuvent se sentir mal en cas d'arrêt brutal du traitement. Elles peuvent se sentir agitées, anxieuses, nerveuses ou tremblantes. Ces personnes peuvent être hyperactives, avoir des difficultés à dormir et avoir des troubles gastro-intestinaux.

Quelques personnes ont également eu des attaques de panique, des hallucinations, des sensations inhabituelles telles que des démangeaisons, des picotements ou un engourdissement, et un bourdonnement d'oreilles. Si vous rencontrez ce type de symptômes après l'arrêt de IXPRI 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé, contactez votre médecin.

Exceptionnellement, les bilans sanguins ont pu révéler des anomalies, par exemple un taux anormalement bas de plaquettes, ce qui peut provoquer des saignements de nez ou de gencives.

Utiliser IXPRI 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé avec un traitement qui fluidifie le sang (exemple: dérivés de la coumarine, warfarine) peut augmenter le risque de saignement. Vous devez immédiatement signaler à votre médecin tout saignement prolongé ou inattendu.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. COMMENT CONSERVER IXPRI 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé ?**

Non modifié

*Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié

### **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié