MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

[Pr]TRAMADOL

comprimés de chlorhydrate de tramadol USP

50 mg

Analgésique opioïde

AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road, Unit #1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7

Date de révision :
14 Decembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 210294

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS.....4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5
EFFETS INDÉSIRABLES 15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 23
SURDOSAGE 26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 32

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 34
ESSAIS CLINIQUES 34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 36
TOXICOLOGIE 38
RÉFÉRENCES 45

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 47

PrTRAMADOL

comprimés de chlorhydrate de tramadol USP

50 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique)
Orale	Comprimé, 50 mg	Cellulose microcrystalline, dioxyde de titane, Hydroxyéthylcellulose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes
TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) est indiqué pour le soulagement de la douleur d'intensité modérée ou moyennement sévère.

Gériatrie (> 65 ans) :
En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale se situe normalement dans la partie inférieure de l'intervalle posologique, compte tenu de la fréquence accrue d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, de maladies concomitantes ou d'autres pharmacothérapies.

Chez les patients âgés de 65 à 75 ans, en bonne santé, ayant pris du tramadol, les concentrations plasmatiques et les demi-vies d'élimination sont comparables à celles des sujets en bonne santé âgés de moins de 65 ans. TRAMADOL doit être administré avec une extrême prudence chez les patients âgés de plus de 75 ans en raison du risque accru d'effets indésirables dans cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pédiatrie (< 18 ans) :
L'innocuité et l'efficacité d'TRAMADOL n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser TRAMADOL chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la substance active (chlorhydrate de tramadol), à d'autres analgésiques opioïdes ou à tout ingrédient de la préparation. Pour obtenir la liste complète, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

- Patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex., occlusion intestinale ou sténose) ou toute maladie ou affection ayant des répercussions sur le transit intestinal (p. ex., iléus de tout type).

- Patients chez qui un abdomen aigu est soupçonné (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguë).

- Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et/ou Child-Pugh de classe C).

- Patients ayant une douleur légère qui peut être soulagée par d'autres analgésiques.

- Patients atteints d'un asthme bronchique aigu ou grave, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique.

- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, des taux sanguins élevés de dioxyde de carbone ou un cœur pulmonaire.

- Patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs.

- Patients présentant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou un traumatisme crânien.

- Patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 derniers jours).

- Toutes les situations où les opioïdes sont à proscrire, y compris en cas d'intoxication aiguë par l'une des substances suivantes : alcool, hypnotiques, analgésiques à action centrale, opioïdes ou psychotropes. TRAMADOL risque d'accentuer la dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire dans de telles circonstances.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Restrictions relatives à l'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, les comprimés TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) ne doivent être administrés qu'aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou ne conviennent pas pour soulager efficacement la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

TRAMADOL pose un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peut entraîner une surdose et la mort. Les risques de chaque patient doivent être évalués avant qu'TRAMADOL soit prescrit, et l'apparition de ces comportements et états doit être surveillé à intervalles réguliers chez tous les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). TRAMADOL doit être conservé dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

Dépression respiratoire potentiellement mortelle

L'utilisation d'TRAMADOL peut entraîner une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle. L'apparition d'une dépression respiratoire doit être surveillée chez les patients, en particulier durant l'instauration du traitement par TRAMADOL ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Autre que le fractionnement à des fins de dosage prescrites, Les comprimés TRAMADOL doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre TRAMADOL comprimés (dans son ensemble ou divisé par deux) peut entraîner des événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose d'TRAMADOL, en particulier par les enfants, peut entraîner une surdose fatale de tramadol (voir les instructions concernant l'élimination appropriée dans POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination).

Syndrome de sevrage aux opioids chez le nouveau-né

Une utilisation prolongée d'TRAMADOL par la mère au cours de la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, une affection qui peut être potentiellement mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

L'ingestion concomitante d'alcool et d'TRAMADOL doit être évitée, car elle peut aboutir à des effets additifs dangereux et ainsi causer des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques liés à l'utilisation concomitante avec des benzodiazepines oud'autres dépresseurs duSNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut entraîner une profonde sédation, une dépression respiratoire, le coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets

neurologiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- **Réserver la prescription concomitante d'TRAMADOL et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients chez qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées**
- **Limiter les doses et les durées de traitement au minimum nécessaire.**
- **Suivre les patients afin de déceler l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.**

Généralités

Les patients doivent être avisés de ne pas donner les comprimés TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) à une personne autre que le patient pour lequel le médicament a été prescrit, car cette utilisation inappropriée pourrait entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. TRAMADOL doit être conservé dans un lieu sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

TRAMADOL doit uniquement être prescrit par des personnes expérimentées dans l'administration d'opioïdes puissants, dans la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et dans la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'administration d'antagonistes des opioïdes.

Les patients doivent être avisés de ne pas consommer d'alcool lorsqu'ils prennent TRAMADOL, car l'alcool peut augmenter le risque d'événements indésirables graves, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne répond pas à une augmentation additionnelle de la dose d'opioïde peut survenir à des doses particulièrement élevées. Une réduction de la dose de tramadol ou une substitution par un autre opioïde peut être nécessaire.

Risque de crises convulsives

Des crises convulsives ont été rapportées chez des sujets recevant du tramadol à des doses comprises dans l'intervalle recommandé. Les cas signalés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance indiquent que le risque de crises convulsives est accru lorsque les doses d'TRAMADOL dépassent la limite supérieure de l'intervalle posologique recommandé (voir **Effets neurologiques** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). La coadministration d'TRAMADOL accroît le risque de crises convulsives chez les patients qui prennent les médicaments suivants :

- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS antidépresseurs ou anorexigènes) ou inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-norépinéphrine (IRSN);
- antidépresseurs tricycliques (p. ex. imipramine et amitriptyline) et autres composés tricycliques (p. ex. cyclobenzaprine, prométhazine);
- autres opioïdes.

Le tramadol peut augmenter le risque de crises convulsives s'il est pris conjointement avec les médicaments suivants :

- inhibiteurs de la MAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**);
- neuroleptiques;
- autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif.

Le risque de convulsions peut aussi augmenter chez les personnes atteintes d'épilepsie ou ayant

des antécédents de crises convulsives ou en présence d'un risque connu de crises convulsives (traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage d'alcool et de drogues, infections du SNC). L'administration de naloxone en cas de surdosage d'TRAMADOL peut accroître le risque de convulsions (voir **SURDOSAGE, Traitement)**.

Réactions anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactoïdes graves ou, rarement, fatales ont été signalées chez des patients qui étaient traités par le tramadol. Ces réactions rares ont tendance à survenir après la première dose. On a également relevé d'autres réactions allergiques : prurit, urticaire, bronchospasmes, angio-œdème, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et syndrome de Stevens-Johnson. Les patients qui ont des antécédents de réactions anaphylactoïdes à la codéine ou à d'autres opioïdes peuvent courir un risque accru et ne doivent donc pas prendre TRAMADOL (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Abus et mauvaise utilisation

Comme tous les opioïdes, TRAMADOL est un médicament qui peut faire l'objet d'abus et de mauvaise utilisation susceptibles de provoquer une surdose et la mort. Par conséquent, TRAMADOL doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie des patients avant de leur prescrire des opioïdes. Il faut aussi surveiller régulièrement les signes d'abus et de mauvaise utilisation chez tous les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes tels qu'TRAMADOL doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de substances illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations suscitées par le risque d'abus, de toxicomanie ou de détournement ne doivent pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

TRAMADOL est destiné à une utilisation par voie orale uniquement. Les comprimés doivent être avalés entiers, et non être mâchés ou écrasés. L'abus de formes posologiques à prendre par voie orale peut entraîner des événements indésirables graves, y compris la mort.

Une stratégie de gestion des risques a été établie afin de soutenir l'utilisation efficace et sécuritaire d'TRAMADOL. Les principales composantes de cette stratégie de gestion des risques sont les suivantes :

a) Engagement à ne pas souligner ou mettre en valeur la classification d'TRAMADOL (c.-à-d. absence d'inscription dans une annexe de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances) dans le matériel publicitaire et promotionnel.
b) Ajout d'un énoncé approuvé par le CCPP suivant le principe du juste équilibre dans tout le matériel publicitaire et promotionnel d'TRAMADOL.
c) Assurance que les activités de formation professionnelle sur la prise en charge de la douleur par TRAMADOL comporteront une information équilibrée, basée sur les preuves et d'actualité. Engagement à prendre des mesures raisonnables pour informer les professionnels de la santé qu'il existe une information sur les avantages et les risques approuvée par Santé Canada à l'intention des patients, et pour garantir que cette information est aisément accessible auprès de sources électroniques et/ou sous forme imprimée.

TRAMADOL ne doit pas être utilisé chez des patients opiodépendants car, même s'il s'agit d'un agoniste opioïde, il ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine.

Dépendance/Tolérance
Comme avec les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent apparaître à la suite d'une administration répétée d'TRAMADOL, et il existe un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat d'une neuroadaptation des récepteurs opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde, et se distinguent de l'abus et de la toxicomanie. La tolérance et la dépendance physique, qui peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée d'opioïdes, ne constituent pas en soi une preuve de toxicomanie ou d'abus.

Les patients recevant un traitement prolongé doivent graduellement arrêter le médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour atténuer la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après une interruption soudaine du traitement ou à la suite de l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Certains des symptômes qui peuvent être associés à un sevrage soudain des analgésiques opioïdes comprennent les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexpliquée, la faiblesse et les bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose).**

Carcinogenèse et mutagenèse
Voir ***Monographie de produit,*** **PARTIE II : TOXICOLOGIE.**

Risque de surdosage
Les conséquences potentielles graves d'un surdosage par TRAMADOL consistent en une dépression du système nerveux central, une dépression respiratoire et le décès. Lors du traitement d'un surdosage d'TRAMADOL, il faut avant tout maintenir une ventilation suffisante tout en appliquant un traitement de soutien général (voir **SURDOSAGE**).

Ne pas prescrire TRAMADOL aux patients suicidaires ou prédisposés à la toxicomanie.

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

Effets cardiovasculaires
L'administration de tramadol peut se solder par une grave hypotension chez les patients qui ont de la difficulté à maintenir une tension artérielle adéquate en raison d'un volume sanguin réduit ou de l'administration concomitante de médicaments tels que des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques généraux. Chez ces patients, on doit surveiller l'apparition de signes d'hypotension à la suite de l'administration de la dose de départ ou de l'ajustement de la dose d'TRAMADOL.

L'utilisation d'TRAMADOL chez les patients en état de choc circulatoire doit être évitée, car le médicament peut causer une vasodilatation qui peut réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Utilisation dans le cadre d'une toxicomanie attribuable à une drogue ou à l'alcool

TRAMADOL est un opioïde dont l'utilisation dans le traitement des toxicomanies n'est pas autorisée. Chez les personnes ayant une dépendance à une drogue ou à l'alcool, active ou en rémission, son administration est appropriée dans la prise en charge de la douleur nécessitant un analgésique opioïde.

Effets endocriniens et métabolisme

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, plus fréquemment après une utilisation de plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut comprendre des signes et symptômes non spécifiques, y compris nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et faible tension artérielle. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, confirmer le diagnostic avec des tests diagnostiques aussitôt que possible. Si une insuffisance surrénalienne est diagnostiquée, traiter avec des doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Sevrer le patient des opioïdes pour permettre à la fonction surrénalienne de se restaurer et continuer le traitement corticostéroïde jusqu'à ce que la fonction surrénalienne se rétablisse. D'autres opioïdes peuvent être essayés car on a signalé dans certains cas que l'utilisation d'un opioïde différent n'entraînait pas la récidive de l'insuffisance surrénalienne. Les renseignements disponibles ne permettent pas d'identifier un opioïde en particulier qui serait plus susceptible d'être associé à l'insuffisance surrénalienne.

Hyponatrémie

L'hyponatrémie a très rarement été signalée lors de l'utilisation du tramadol. Elle se produit habituellement chez les patients ayant des facteurs de risque prédisposants, comme les patients âgés ou les patients qui prennent des médicaments concomitants qui peuvent causer l'hyponatrémie (p. ex. des antidépresseurs, des benzodiazépines ou des diurétiques). Dans certains rapports, l'hyponatrémie semble avoir été le résultat d'un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). La situation a été rétablie grâce à l'interruption du tramadol et au suivi d'un traitement approprié (p. ex. une restriction

liquidienne). Durant le traitement par TRAMADOL , il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'hyponatrémie chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants.

Effets gastro-intestinaux

Il a été établi que le tramadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent le transit intestinal. Le tramadol peut compromettre le diagnostic ou masquer l'évolution clinique des patients présentant des problèmes abdominaux aigus (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital.

Chez le nouveau-né, le syndrome de sevrage aux opioïdes se manifeste par les signes suivants :

irritabilité, hyperactivité et sommeil anormal, pleurs aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. Chez le nouveau-né, l'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage aux opioïdes varient selon l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, le moment de la dernière utilisation par la mère et la dernière quantité utilisée, et la vitesse d'élimination de l'opioïde par le nouveau-né.

Effets neurologiques

Syndrome sérotoninergique : TRAMADOL pourrait entraîner une affection rare mais pouvant menacer le pronostic vital résultant de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (p. ex. antidépresseurs, antimigraineux). Le traitement par des médicaments sérotoninergiques doit être arrêté si de tels événements (caractérisés par un ensemble de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec possibles fluctuations rapides des signes vitaux, altération de l'état mental, y compris confusion, irritabilité, agitation extrême progressant jusqu'au délire et au coma) se produisent et un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. TRAMADOL ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de la sérotonine (tels que le tryptophane, l'oxitriptan) et doit être utilisé avec précaution lors de l'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis commun) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments associés à une augmentation du risque de syndrome sérotoninergique).**

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : le tramadol doit être utilisé avec prudence et à une dose réduite lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des anti-émétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une profonde sédation, le coma ou la mort pourraient en résulter.

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité lié au médicament en comparaison à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seulement. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque similaire lors de l'utilisation concomitante d'autres médicaments dépresseurs du SNC avec les analgésiques opioïdes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou d'autres dépresseurs du SNC avec un analgésique opioïde, prescrire les doses efficaces les plus faibles possibles et les durées d'utilisation concomitante minimales. Chez les patients recevant déjà un analgésique opioïde, prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde et ajuster en fonction de la réponse clinique. Si on commence un traitement par un analgésique opioïde chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et ajuster en fonction de la réponse clinique. Suivre étroitement les patients pour déceler l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Informer à la fois les patients et les aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation

lorsqu'TRAMADOL est utilisé avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante des benzodiazépines ou des autres dépresseurs du SNC aient été déterminés. Dépister les patients à risque de troubles liés à l'utilisation de substances, y compris l'abus et la mauvaise utilisation d'opioïdes, et les avertir du risque de surdosage et de décès associé à l'utilisation additionnelle de dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

TRAMADOL ne doit pas être pris avec de l'alcool, car il peut accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense inhibe la dépression respiratoire et les effets subjectifs induits par les analgésiques opioïdes. Lorsque la douleur s'atténue soudainement, ces effets peuvent rapidement se manifester.

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs sur la fonction respiratoire du tramadol et la capacité d'augmenter la pression exercée par le liquide céphalorachidien peuvent être considérablement augmentés en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée en raison d'un traumatisme. Par ailleurs, le tramadol peut induire une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien. Chez ces patients, le tramadol doit être utilisé avec la plus grande précaution et uniquement s'il est jugé essentiel (voir **CONTRE-INDICATIONS).**

Considérations périopératoires

TRAMADOL n'est pas indiqué pour obtenir une analgésie préventive (administration avant l'opération dans le but d'atténuer la douleur postopératoire). TRAMADOL doit être uniquement utilisé pendant la période postopératoire chez les patients qui peuvent prendre des medicaments par voie orale.

L'administration d'analgésiques en période périopératoire doit être prise en charge par un professionnel de la santé ayant reçu une formation adéquate et ayant l'expérience nécessaire (p. ex., un anesthésiste).

Il a été établi que le tramadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques ralentissent le transit intestinal. L'iléus est une complication postopératoire fréquente, surtout après une chirurgie intra-abdominale pour laquelle on a administré des analgésiques opioïdes. Il faut surveiller étroitement le ralentissement du transit intestinal chez les patients recevant des opioïdes en période postopératoire. Un traitement de soutien standard doit être mis en place.

Déficit psychomoteur

TRAMADOL peut altérer les aptitudes mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de certaines activités potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'utilisation de machinerie. Les patients doivent en être avisés. Ils doivent aussi être mis au courant des effets combinés de l'administration du tramadol avec d'autres dépresseurs du SNC, notamment d'autres opioïdes, la phénothiazine, un sédatif hypnotique, et l'alcool.

Effets respiratoires

Dépression respiratoire : TRAMADOL doit être administré avec prudence chez les patients qui courent un risque de dépression respiratoire. Dans de tels cas, on envisagera l'emploi d'analgésiques non opioïdes. Lorsque des doses importantes d'TRAMADOL sont administrées conjointement à des anesthésiques ou de l'alcool, une dépression respiratoire peut en résulter. Une dépression respiratoire doit être traitée comme un surdosage. Si l'administration de naloxone s'avère nécessaire, la prudence est de rigueur, car la naloxone peut déclencher des crises convulsives (voir **Risque de crises convulsives** et **SURDOSAGE**).

Des cas de dépression respiratoire graves, potentiellement mortels et mortels ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, même lorsque pris conformément aux recommandations. La dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes, lorsqu'elle n'est pas immédiatement décelée et prise en charge, peut se solder par un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge de la dépression respiratoire peut inclure les éléments suivants : surveillance étroite, mesures de soutien et recours à des antagonistes des opioïdes, selon l'état clinique du patient. Le tramadol doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients dont la réserve respiratoire est considérablement réduite, ayant une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie (voir **CONTRE-INDICATIONS)**.

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir à n'importe quel moment au cours de l'utilisation d'TRAMADOL, mais le risque est le plus élevé au moment de l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Il faut donc surveiller étroitement tout signe de dépression respiratoire chez les patients lorsqu'on démarre le traitement par TRAMADOL et à la suite d'une augmentation de la dose.

Une dépression respiratoire potentiellement mortelle est plus susceptible de se produire chez les personnes âgées, les patients cachectiques ou affaiblis, en raison des changements possibles des paramètres pharmacocinétiques ou de la clairance par rapport aux patients plus jeunes et en meilleure santé.

Une posologie et un ajustement posologique appropriés d'TRAMADOL sont nécessaires afin de réduire le risque de dépression respiratoire. Dans le cas du passage d'un autre opioïde à TRAMADOL, la surestimation de la dose d'TRAMADOL lors de l'administration de la première dose peut induire une surdose fatale. Chez ces patients, le recours à un analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**, **Groupes à risques particuliers** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Utilisation avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

L'utilisation concomitante d'TRAMADOL et d'inhibiteurs de la MAO est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Cette association a entraîné une surmortalité au cours des études chez l'animal. La coadministration d'TRAMADOL et d'inhibiteurs de la MAO accroît le risque d'effets indésirables, y compris de crises convulsives (voir **Risque de crises convulsives** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) et de syndrome sérotoninergique (voir **Syndrome sérotoninergique**). **Métabolisme ultrarapide par le cytochrome P450 (CYP) 2D6 :** Certaines personnes sont des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides. Ces personnes convertissent plus rapidement que d'autres le tramadol en son métabolite opioïde plus puissant, le O-déméthyl-

tramadol (M1). Cette conversion rapide peut entraîner des effets secondaires de type opioïde plus intenses que ceux escomptés, y compris la dépression respiratoire menaçant le pronostic vital (voir **Populations particulières, Travail, accouchement et allaitement ; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**). La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 varie considérablement au sein de la population (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières etétats pathologiques, Race**).

Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique : Il faut surveiller tout signe de dépression respiratoire chez les patients atteints d'un cœur pulmonaire ou de maladie pulmonaire obstructive chronique d'importance et chez les patients présentant une réserve respiratoire considérablement réduite, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, surtout au moment de l'instauration du traitement et lors de l'ajustement de la dose d'TRAMADOL. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles d'TRAMADOL peuvent réduire la pulsion respiratoire jusqu'à l'apnée. Chez ces patients, le recours à un autre analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible. L'utilisation d'TRAMADOL est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une obstruction chronique des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir CONTRE-INDICATIONS**).**

Fonction sexuelle/reproduction

L'utilisation à long terme d'opioïdes pourrait être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes tels que baisse de la libido, dysfonction érectile ou infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Déficit androgénique).**

Populations particulières

Groupes à risques particuliers : Le tramadol doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de drogues et à une dose réduite aux patients affaiblis et aux patients ayant une atteinte grave de la fonction pulmonaire, la maladie d'Addison, une hypothyroïdie, un myxœdème, une psychose toxique, une hypertrophie de la prostate ou un rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été menée chez l'humain. Les études sur la reproduction animale n'ont révélé aucune preuve de danger pour le fœtus attribuable au tramadol (voir **TOXICOLOGIE, Tératogénicité**). TRAMADOL traverse la barrière placentaire et ne doit donc pas être administré aux femmes enceintes à moins que, selon le jugement du médecin, les avantages thérapeutiques potentiels l'emportent sur les risques.

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, EFFETS INDÉSIRABLES**).

Travail, accouchement et allaitement : Comme les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, TRAMADOL ne doit pas être utilisé, à moins que, selon le jugement du médecin, les avantages thérapeutiques potentiels l'emportent sur les risques. Le nourrisson pourrait présenter une dépression respiratoire si des opioïdes sont administrés au cours du travail. La naloxone, un médicament qui s'oppose aux effets des opioïdes, doit être facilement accessible.

L'élimination cumulative dans le lait maternel 16 heures après l'administration d'une dose unique de 100 mg de tramadol par voie i.v. était de 100 mcg de tramadol (0,1 % de la dose chez la mère) et de 27 mcg du métabolite M1.

Certaines femmes métabolisent le tramadol de façon ultra-rapide via le CYP2D6, ce qui peut entraîner des taux sériques dangereusement plus élevés que prévu de M1 pouvant être transmis au nouveau-né allaité. Par conséquent, l'utilisation du tramadol par la mère peut occasionner des effets indésirables graves, y compris la mort du nourrisson allaité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets respiratoires**).

Pédiatrie (< 18 ans)
L'innocuité et l'efficacité d'TRAMADOL n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'utilisation des comprimés TRAMADOL n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans)
En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale doit normalement se situer dans la partie inférieure de l'intervalle posologique puis être augmentée graduellement, compte tenu de la fréquence accrue d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, les doses quotidiennes supérieures à 300 mg ne sont pas recommandées (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Au total, 455 patients âgés (65 ans ou plus) ont été exposés à TRAMADOL dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Parmi eux, 145 étaient âgés de 75 ans ou plus. Lors d'études menées auprès de patients âgés, les effets indésirables limitant le traitement étaient plus fréquents chez les sujets de plus de 75 ans que chez ceux de moins de 65 ans. Plus précisément, 30 % des sujets de plus de 75 ans ont présenté des effets indésirables gastro-intestinaux limitant le traitement, par rapport à 17 % chez ceux âgés de moins de 65 ans. La constipation a forcé l'abandon du traitement chez 10 % des sujets âgés de plus de 75 ans.

Patients atteints d'insuffisance hépatique
TRAMADOL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Le métabolisme du tramadol et du M1 est réduit chez les patients présentant une cirrhose du foie au stade avancé. Chez les patients atteints de cirrhose, il est recommandé d'ajuster le schéma posologique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En raison de la prolongation de la demi-vie dans ces conditions, l'atteinte de l'état d'équilibre est retardée, de sorte que plusieurs jours peuvent être nécessaires pour que les concentrations plasmatiques soient élevées.

Patients atteints d'insuffisance rénale
TRAMADOL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Une dysfonction rénale réduit la vitesse et le degré d'élimination du tramadol et de son métabolite actif, M1.

Le métabolisme du tramadol et du M1 est réduit chez les patients présentant une cirrhose du foie au stade avancé. Chez les patients atteints de cirrhose, il est recommandé d'ajuster le schéma

posologique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

En raison de la prolongation de la demi-vie dans ces conditions, l'atteinte de l'état d'équilibre est retardée, de sorte que plusieurs jours peuvent être nécessaires pour que les concentrations plasmatiques soient élevées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du medicament

Les effets indésirables des comprimés TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) sont semblables à ceux des autres analgésiques opioïdes, et sont le prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux dangers liés aux opioïdes comprennent : dépression respiratoire et dépression du système nerveux central et, à un degré moindre, dépression circulatoire, arrêt respiratoire, état de choc et arrêt cardiaque.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont les étourdissements, les nausées, la constipation, les céphalées, la somnolence et les vomissements, comme le montre le Tableau 1.1.

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Incidence des effets indésirables liés à TRAMADOL dans le cadre d'essais sur l'utilisation à long terme du médicament pour le traitement de la douleur non cancéreuse (essais qui ne visaient pas à déterminer la dose)

TRAMADOL a été administré à 550 sujets durant la phase à double insu ou la phase d'extension en mode ouvert d'études sur la douleur chronique non cancéreuse. Dans ces études, 375 sujets étaient âgés de 65 ans ou plus. Le Tableau 1.1 présente le taux d'incidence cumulative des effets indésirables les jours 7, 30 et 90 pour les effets les plus fréquents (5 % ou plus le 7^{e} jour). Les événements indésirables signalés le plus souvent touchaient le système nerveux central et l'appareil digestif. Les taux d'incidence globaux d'effets indésirables dans ces essais étaient semblables entre le groupe traité par TRAMADOL et les groupes ayant reçu un témoin actif, soit de l'acétaminophène avec codéine ou de l'aspirine avec codéine, mais les taux d'abandon en raison d'effets indésirables semblaient plus élevés dans les groupes traités par TRAMADOL. Dans les groupes traités par tramadol, de 16,8 à 24,5 % des patients ont abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable, contre de 9,6 à 11,6 % pour l'acétaminophène avec codéine et 18,5 % pour l'aspirine avec codéine.

Tableau 1.1 : Incidence cumulative des effets indésirables liés à TRAMADOL dans les essais sur le traitement à long terme de la douleur non cancéreuse

	Pourcentage de patients ayant présenté un effet indésirable n = 427		
	Jusqu'à 7 jours	**Jusqu'à 30 jours**	**Jusqu'à 90 jours**
Étourdissements/vertiges	26 %	31 %	33 %
Nausées	24 %	34 %	40 %
Constipation	24 %	38 %	46 %
Céphalées	18 %	26 %	32 %
Somnolence	16 %	23 %	25 %
Vomissements	9 %	13 %	17 %
Prurit	8 %	10 %	11 %
« Stimulation du SNC » [a]	7 %	11 %	14 %
Asthénie	6 %	11 %	12 %
Transpiration	6 %	7 %	9 %
Dyspepsie	5 %	9 %	13 %
Bouche sèche	5 %	9 %	10 %
Diarrhée	5 %	6 %	10 %

[a] « La stimulation du SNC » est composée de la nervosité, de l'anxiété, de l'agitation, des tremblements, de la spasticité, de l'euphorie, de la labilité émotionnelle et des hallucinations.

Deux essais de détermination de la dose ont démontré que l'incidence des abandons en raison d'EI pouvait significativement diminuer si la posologie était ajustée.

Incidence des effets indésirables liés à TRAMADOL dans l'essai d'ajustement posologique CAPSS-047

Pendant la phase à double insu de cet essai de base, les plaintes gastro-intestinales (essentiellement les nausées et les vomissements) et les étourdissements étaient les effets indésirables rapportés le plus souvent par les sujets ayant reçu le tramadol (Tableau 1.2). La gravité de la plupart des effets indésirables a été jugée légère ou modérée, et ces effets ont disparu.

Tableau 1.2 : Événements indésirables dans l'essai CAPSS-047 – Phase à double insu – Événements indésirables[a] rapportés souvent (≥ 2 %[b]) et incidence totale des EI regroupés en suivant le système de classification des réactions indésirables de l'OMS (WHOART), réparties en système organique, en fonction du groupe de traitement et du terme préférentiel

Événements indésirables au cours de la phase à double insu de l'étude CAPSS-047 ≥ 2 % des patients Groupe sous tramadol/calendrier d'ajustement posologique						
Système organique	**10 jours jusqu'à 200 mg/jour n = 54**		**16 jours jusqu'à 200 mg/jour n = 59**		**13 jours jusqu'à 150 mg/jour n = 54**	
Terme préférentiel	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Tout événement indésirable	41	75,9	41	69,5	33	61,1
Organisme entier – Troubles généraux						
Symptômes pseudo-grippaux	0	0,0	2	3,4	0	0,0
Douleur	1	1,9	2	3,4	0	0,0
Fatigue	0	0,0	0	0,0	2	3,7
Affections des systèmes nerveux central et périphérique						
Étourdissements	4	7,4	4	6,8	4	7,4
Céphalées	10	18,5	9	15,3	7	13,0
Affections gastro-intestinales						
Bouche sèche	0	0,0	1	1,7	3	5,6

Événements indésirables au cours de la phase à double insu de l'étude CAPSS-047 ≥ 2 % des patients Groupe sous tramadol/calendrier d'ajustement posologique						
Système organique	**10 jours jusqu'à 200 mg/jour n = 54**		**16 jours jusqu'à 200 mg/jour n = 59**		**13 jours jusqu'à 150 mg/jour n = 54**	
Constipation	4	7,4	2	3,4	6	11,1
Diarrhée	4	7,4	3	5,1	1	1,9
Vomissements	10	18,5	7	11,9	4	7,4
Nausées	29	53,7	25	42,4	18	33,3
Affections psychiatriques						
Insomnie	1	1,9	2	3,4	2	3,7
Somnolence	5	9,3	4	6,8	0	0,0
Troubles des organes féminins de la reproduction						
Troubles menstruels	0	0,0	2	2,0	0	0,0
Troubles des organes masculins de la reproduction						
Épididymite	0	0,0	0	0,0	1	11,1
Affections respiratoires						
Toux	0	0,0	3	5,1	0	0,0
Sinusite	1	1,9	2	3,4	2	3,7
Infection des voies respiratoires supérieures	2	3,7	0	0,0	0	0,0
Affections de la peau et des annexes						
Prurit	2	3,7	1	1,7	4	7,4
Éruption cutanée	0	0,0	2	3,4	2	3,7

[a] Nombre de patients présentant un effet indésirable; les nombres présentés correspondent à tous les événements, indépendamment du lien avec le médicament étudié.
[b] Termes préférentiels signalés par ≥ 2 % des sujets dans l'un ou plus des groupes thérapeutiques, population en intention de traiter.

Sédation : La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes n'ayant jamais reçu d'opioïdes. La sédation pourrait notamment s'expliquer par le fait que les patients ont souvent besoin de récupérer d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation est légère, ils ne nécessiteront pas de traitement, mais plutôt d'un réconfort. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïdes doit être réduite et d'autres causes doivent être examinées. Certaines des causes possibles sont les suivantes : médicament ayant un effet dépresseur sur le SNC administré en concomitance, dysfonctionnement hépatique ou rénal, métastases au cerveau, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, celle-ci pourra de nouveau être augmentée, avec précaution, après trois ou quatre jours, s'il est manifeste que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être attribuables à une hypotension orthostatique, surtout chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, et peuvent s'atténuer lorsque le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : La nausée est un effet indésirable courant en début de traitement par des analgésiques opioïdes, et on croit qu'elle est induite par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, par la stimulation de l'appareil vestibulaire et par une vidange gastrique plus lente. La prévalence des nausées diminue lors d'un traitement continu par les analgésiques opioïdes. Lorsqu'on entame un traitement par un opioïde dans le but de soulager la douleur chronique, on doit envisager systématiquement de prescrire un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, on doit rechercher d'autres causes possibles de la nausée, y compris la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments émétisants. Les nausées qui persistent malgré une réduction de la dose peuvent être attribuables à une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes comme l'anorexie, une satiété précoce, des vomissements et une sensation de

plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement à long terme par des agents procinétiques
gastro-intestinaux.

Constipation : Pratiquement tous les patients sont constipés lors de la prise d'opioïdes en continu. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou les personnes alitées, un fécalome peut apparaître. Il est crucial d'en aviser les patients et de mettre en place une prise en charge adéquate de la fonction intestinale au début d'un traitement au long cours par des opioïdes. Il convient d'utiliser des laxatifs stimulants, des laxatifs émollients et d'autres mesures appropriées, le cas échéant. Puisque le fécalome peut se manifester comme une fausse diarrhée, la présence de constipation doit être écartée chez les patients prenant des opioïdes, avant d'initier un traitement contre la diarrhée.

Incidence comprise entre 1 % et moins de 5 %, lien de causalité possible : les effets indésirables suivants sont survenus à raison d'une incidence comprise entre 1 % et moins de 5 % dans le cadre d'essais cliniques, et il existe un lien de causalité possible entre eux et TRAMADOL. **Organisme entier :** malaise.
Cardiovasculaire : vasodilatation.
Système nerveux central : anxiété, confusion, trouble de la coordination, euphorie, myosis, nervosité, trouble du sommeil.
Gastro-intestinal : douleur abdominale, anorexie, flatulences.
Musculosquelettique : hypertonie.
Peau : éruption cutanée.
Organes des sens : troubles visuels.
Génito-urinaire : symptômes ménopausiques, miction impérieuse, rétention urinaire.

Incidence inférieure à 1 %, lien de causalité possible : voici la liste des effets indésirables dont l'incidence était inférieure à 1 % au cours des essais cliniques et (ou) ayant été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance.
Organisme entier : blessures accidentelles, réaction allergique, anaphylaxie, décès, tendance suicidaire, perte pondérale, syndrome sérotoninergique (changement de l'état mental, hyperréflexie, fièvre, frissons, tremblements, agitation, diaphorèse, crises convulsives et coma).

Cardiovasculaire : hypotension orthostatique, syncope, tachycardie.
Système nerveux central : démarche anormale, amnésie, dysfonction cognitive, dépression, difficulté à se concentrer, hallucinations, paresthésie, crises convulsives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), tremblements.
Respiratoire : dyspnée.
Peau : syndrome de Stevens-Johnson/érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, urticaire, vésicules.
Organes des sens : dysgueusie.
Génito-urinaire : dysurie, trouble menstruel.

Les effets indésirables ci-dessous se produisent moins fréquemment avec les analgésiques opioïdes et comprennent ceux qui ont été signalés dans les essais cliniques portant sur TRAMADOL, qu'ils soient liés ou non au chlorhydrate de tramadol.

Autres effets indésirables, lien de causalité inconnu : Divers autres effets indésirables ont été rapportés rarement par les patients ayant pris TRAMADOL pendant les essais cliniques ou ont été

rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance. Un rapport de cause à effet entre le traitement par TRAMADOL et ces événements n'a pas été établi. Cependant, les effets les plus significatifs énumérés ci-dessous doivent alerter le médecin.
Cardiovasculaire : anomalie à l'ECG, hypertension, hypotension, ischémie du myocarde, palpitations, œdème pulmonaire, embolie pulmonaire.
Système nerveux central : migraine, troubles de l'élocution.
Gastro-intestinal : saignement gastro-intestinal, hépatite, stomatite, insuffisance hépatique.
Anomalies de laboratoire : augmentation du taux de créatinine, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, diminution du taux d'hémoglobine, protéinurie.
Sensoriel : cataractes, surdité, acouphènes.

Autres effets indésirables signalés antérieurement dans les essais cliniques ou les rapports après commercialisation
Les événements indésirables signalés lors de l'utilisation de produits à base de tramadol comprennent : réactions allergiques (incluant anaphylaxie, œdème de Quincke et urticaire), bradycardie, convulsions, dépendance médicamenteuse, sevrage médicamenteux (incluant agitation, anxiété, symptômes gastro-intestinaux, hyperkinésie, insomnie, nervosité, tremblements), hyperactivité, hypoactivité, hypotension, détérioration de l'asthme et dépression respiratoire. D'autres événements indésirables signalés lors de l'utilisation de produits à base de tramadol et pour lesquels n'a été mis en évidence aucun lien de causalité comprennent : difficultés de concentration, hépatite, insuffisance hépatique, œdème pulmonaire, syndrome de Stevens-Johnson et tendance suicidaire.

Le syndrome sérotoninergique (dont les symptômes peuvent comprendre : altération de l'état mental, hyperréflexie, fièvre, frissons, tremblements, agitation, diaphorèse, crises convulsives et coma) a été signalé avec le tramadol lors d'une utilisation concomitante avec d'autres agents sérotoninergiques tels que les ISRS et les IMAO. Les rapports reçus dans le cadre du programme de pharmacovigilance portant sur l'utilisation de produits contenant du tramadol font état, dans de rares cas, de délirium, de myosis, de mydriase et de troubles de l'élocution et, dans de très rares cas, de perturbations des mouvements, comme la dyskinésie ou la dystonie.

Des cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients traités par tramadol, principalement chez ceux qui présentaient des facteurs de risque prédisposants, comme le diabète et l'insuffisance rénale, ou un âge avancé. La prudence s'impose lorsque tramadol est prescrit aux patients atteints de diabète. Une surveillance plus étroite de la glycémie pourrait être appropriée, comme par exemple au moment de l'instauration du traitement ou d'une augmentation de la dose.

Déficit androgénique
L'utilisation chronique d'opioïdes pourrait exercer une influence sur l'axe gonadotrope, menant à un déficit androgénique qui peut se manifester par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle de causalité des opioïdes dans le syndrome clinique d'hypogonadisme est inconnu car les facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et liés au style de vie qui peuvent avoir un impact sur les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été contrôlés de façon appropriée dans les études menées jusqu'à présent. Les patients ayant des symptômes de déficit androgénique doivent être évalués par des épreuves de laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu
D'après les études *in vitro*, il est peu probable que le tramadol inhibe le métabolisme d'autres médicaments transformés par le CYP3A4, lors d'une administration concomitante à des doses thérapeutiques. Le tramadol ne semble pas potentialiser son propre métabolisme chez l'être humain, les pics plasmatiques observés après l'administration de doses orales multiples étant plus élevés que les taux prévus d'après les données des doses uniques. Le tramadol induit légèrement les voies de métabolisation de certains médicaments chez des espèces animales.

Interactions médicament-médicament
Interaction avec les benzodiazépines et autres dépresseurs du système nerveux central (SNC)
En raison d'effets pharmacologiques additifs, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) ou de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de profonde sédation, de coma et de décès. Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées. Limiter les doses et les durées de traitement au minimum nécessaire. Suivre étroitement les patients pour déceler l'apparition de signes de dépression respiratoire et de sédation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Effets neurologiques**, **Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool)** et **Déficit psychomoteur**).
TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) ne doit pas être consommé avec de l'alcool car cette association peut augmenter le risque d'effets secondaires dangereux.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)
TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) est contre-indiqué chez les patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou en ayant pris au cours des 14 jours précédents (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Médicaments qui abaissent le seuil convulsif
Le tramadol peut augmenter le risque de convulsions associées aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), aux inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-norépinéphrine (IRSN), aux antidépresseurs tricycliques (ATC), aux antipsychotiques et à d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif. S'il est justifié sur le plan clinique d'associer le traitement par TRAMADOL à un médicament qui affecte le système de neurotransmission sérotoninergique, il est conseillé que le patient fasse l'objet d'une observation attentive, en particulier au début du traitement et pendant l'augmentation de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de crises convulsives**).

Médicaments associés à une augmentation du risque de syndrome sérotoninergique
Un syndrome sérotoninergique pouvant menacer le pronostic vital peut survenir avec l'utilisation de produits contenant du tramadol, y compris TRAMADOL, en particulier lors de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (tels que les ISRS, les IRSN, les antidépresseurs tricycliques, les triptans, les inhibiteurs de la MAO comme le linézolide et le bleu de méthylène, le lithium ou le millepertuis commun, les précurseurs de la sérotonine tels que le L-tryptophane), de médicaments qui compromettent le métabolisme de la sérotonine ou de médicaments qui compromettent le métabolisme du tramadol (les inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4). S'il est cliniquement justifié d'associer le traitement par TRAMADOL à un médicament qui affecte le système de neurotransmission sérotoninergique, il est conseillé de surveiller étroitement

le patient, en particulier au début du traitement et lors de l'augmentation de la dose (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de crises convulsives).**

Carbamazépine
La carbamazépine peut réduire de façon significative l'effet analgésique d'TRAMADOL. Comme la carbamazépine accélère le métabolisme du tramadol et que le tramadol est associé à un risqué de crises convulsives, l'administration concomitante d'TRAMADOL et de carbamazépine est à éviter.

Quinidine
Le tramadol est métabolisé en M1 par l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450. Or, la quinidine étant un inhibiteur sélectif de cette isoenzyme, l'administration concomitante de quinidine et d'TRAMADOL entraîne une augmentation de la concentration de tramadol et une réduction de la concentration de M1. On ignore si ces observations ont des conséquences cliniques. Les études d'interactions *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que le tramadol n'influence aucunement le métabolisme de la quinidine.

Inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4
L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**) comme la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine, l'amitriptyline (inhibiteurs du CYP2D6), le kétoconazole et l'érythromycine (inhibiteurs du CYP3A4), peut réduire la clairance métabolique du tramadol et augmenter le risque d'effets indésirables graves, notamment les crises convulsives et le syndrome sérotoninergique.

Cimétidine
L'emploi concomitant d'TRAMADOL et de cimétidine ne modifie pas de façon cliniquement significative la pharmacocinétique du tramadol. Il n'y a donc pas lieu d'adapter le schema posologique d'TRAMADOL.

Digoxine
De rares cas d'intoxication digitalique associée au tramadol ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance.

Coumariniques
L'analyse des données de pharmacovigilance relatives au tramadol a révélé de rares alterations de l'effet de la warfarine, y compris une augmentation du temps de Quick.

L'évaluation périodique du temps de Quick doit être effectuée lorsque les comprimés TRAMADOL sont administrés avec des composés apparentés à la warfarine.

Interactions médicament-aliment
L'administration orale d'TRAMADOL avec des aliments n'affecte pas significativement son taux d'absorption ni l'ampleur de son absorption. Par conséquent, TRAMADOL peut se prendre sans tenir compte des repas.

Interactions du médicament sur le mode de vie
La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir **MISES EN GARDE ET**

PRÉCAUTIONS et l'encadré Mises en garde et précautions importantes).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) ne doit être utilisé que chez les patients pour lesquels les autres options thérapeutiques sont inefficaces ou non tolérées (p. ex., analgésiques non opioïdes).

Autre que le fractionnement à des fins de dosage prescrites, TRAMADOL doit être avalé entier. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre TRAMADOL comprimes (dans son ensemble ou divisé par deux) peut entraîner l'apparition d'événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Considérations posologiques

Les comprimés TRAMADOL doivent être uniquement utilisés pendant la période postopératoire chez les patients qui peuvent prendre des médicaments par voie orale **(**voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires)**.

L'administration par voie rectale d'TRAMADOL n'est pas indiquée.

Les comprimés TRAMADOL ne doivent pas être administrés en concomitance avec d'autres produits contenant du tramadol.

Étant donné les différences quant aux propriétés pharmacocinétiques, les comprimés TRAMADOL ne sont pas interchangeables avec les préparations de tramadol à libération prolongée.

TRAMADOL peut être pris avec ou sans aliments.

Ne pas dépasser la dose maximale recommandée d'TRAMADOL.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Les bonnes pratiques de prise en charge de la douleur exigent de personnaliser la dose selon les besoins du patient, en utilisant la dose efficace minimale. Des études sur le tramadol menées auprès d'adultes ont démontré que le fait de commencer par la dose la plus faible possible et de l'ajuster à la hausse entraîne moins d'abandons du traitement et augmente la tolérabilité.

Adultes

Ajustement posologique

L'ajustement posologique est la clé de la réussite d'un traitement par des analgésiques opioïdes. **Pour optimiser adéquatement la dose aboutissant à l'atténuation de la douleur du patient, on doit viser l'administration de la dose la plus faible qui permettra d'atteindre l'objectif global du traitement, soit un soulagement de la douleur satisfaisant accompagné d'effets secondaires acceptables**.

L'ajustement de la dose doit être fonction de la réponse clinique du patient.

Chez les patients atteints d'une douleur chronique d'intensité modérée à moyennement sévère ne nécessitant pas un début rapide de l'effet analgésique, on peut améliorer la tolérabilité

d'TRAMADOL en instaurant le traitement selon le schéma d'ajustement posologique suivant : le traitement par TRAMADOL doit débuter à raison de 25 mg/jour (la moitié d'un comprimé TRAMADOL sécable) chaque matin, puis on augmente la dose par palier de 25 mg en doses distinctes tous les 3 jours, pour atteindre 100 mg/jour (25 mg q.i.d.). Par la suite, la dose quotidienne totale peut être augmentée de 50 mg, selon la tolérance, tous les 3 jours, pour atteindre 200 mg/jour (50 mg q.i.d.), comme cela est illustré au Tableau 1.3 ci-dessous :

Tableau 1.3 : Ajustement posologique initial d'TRAMADOL en fonction des journées

Jours 1 à 3	Jours 4 à 6	Jours 7 à 9	Jours 10 à 12	Jours 13 à 15	Jours 16 à 18
Commencer par 25 mg (le matin) (la moitié d'un comprimé sécable TRAMADOL)	25 mg b.i.d.	25 mg t.i.d.	25 mg q.i.d.	50 mg t.i.d.	50 mg q.i.d.

Après l'ajustement posologique, on peut administrer TRAMADOL à 50-100 mg, au besoin, pour obtenir un soulagement de la douleur toutes les 4 à 6 heures, **sans dépasser 400 mg/jour**.

Pour le sous-groupe de patients chez qui un court délai d'action analgésique est nécessaire, chez qui les avantages du traitement dépassent le risque d'abandon en raison d'effets indésirables associés aux doses initiales plus élevées, on peut administrer TRAMADOL à 50-100 mg, au besoin, pour le soulagement de la douleur toutes les 4 à 6 heures, **sans dépasser 400 mg par jour**.

Patients atteints d'insuffisance rénale
TRAMADOL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS**).**

Patients atteints d'insuffisance hépatique
TRAMADOL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La posologie recommandée chez les patients adultes atteints de cirrhose est de 50 mg toutes les 12 heures.

Patients âgés (> 65 ans)
Des cas de dépression respiratoire sont survenus chez des personnes âgées ayant reçu de fortes n doses initiales d'opioïdes alors qu'elles n'étaient pas tolérantes aux opioïdes ou lorsque les opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres médicaments pouvant causer une dépression respiratoire. Le traitement par TRAMADOL doit être instauré à une dose faible, laquelle peut être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré. Pour les patients âgés **de plus de 75 ans**, la posologie totale ne doit pas dépasser 300 mg/jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Patients pédiatriques (< 18 ans)
L'innocuité et l'efficacité d'TRAMADOL n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Par conséquent, TRAMADOL n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Administration concomitante de médicaments non opioïdes
Si un analgésique non opioïde est administré, le traitement peut se poursuivre. Si on arête

l'administration du médicament non opioïde, il faut envisager d'augmenter la dose d'opioïdes pour compenser les effets de l'analgésique non opioïde. TRAMADOL peut être utilisé en toute sécurité en même temps que les doses habituelles d'autres analgésiques non opioïdes.

Prise en charge de patients ayant besoin de médicament de secours
Si TRAMADOL est utilisé en tant que médicament de secours en concomitance avec des comprimés de tramadol à libération prolongée, la dose quotidienne totale de tramadol ne doit pas dépasser 400 mg. Les produits à base de fentanyl ne devraient pas être utilisés comme médicament de secours chez des patients prenant TRAMADOL.

Ajustement ou réduction de la dose
La dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique se manifeste généralement avec une administration chronique d'opioïdes, dont TRAMADOL. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite de l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou

agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes abdominales, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements.

Chez les patients qui suivent un traitement prolongé, on doit réduire progressivement la prise du médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour contrôler la douleur. Chez les patients qui suivent un traitement approprié avec des analgésiques opioïdes et chez qui on réduit progressivement la dose, ces symptômes sont habituellement légers (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Élimination
TRAMADOL doit être conservé en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. TRAMADOL ne doit pas être pris devant des enfants, car ils pourraient tenter de faire la même chose.

TRAMADOL ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. Il est recommandé de se débarrasser du médicament par l'entremise des programmes de récupération offerts dans les pharmacies. Les comprimés TRAMADOL inutilisés ou périmés doivent être éliminés de façon appropriée dès qu'ils ne servent plus afin de prévenir les expositions accidentelles au produit (notamment chez les enfants et les animaux de compagnie). Si on doit temporairement conserver le médicament avant de l'éliminer, on peut s'adresser à la pharmacie pour obtenir un contenant scellé à l'épreuve des enfants, par exemple un contenant à déchets biologiques ou une boîte à médicaments que l'on peut verrouiller.

Dose oubliée
Si le patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante au moment prévu, sans en modifier la quantité.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre immediatement antipoison de votre region.

Symptômes

Les symptômes de surdosage avec TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) sont les suivants : dépression respiratoire, somnolence évoluant vers la stupeur ou le coma, flaccidité musculaire squelettique, peau froide et moite, contraction pupillaire, crises convulsives, bradycardie, hypotension, arrêt cardiaque et décès.

Des décès par surdose ont été signalés dans le cadre de l'abus et du mésusage du tramadol (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Abus et mauvaise utilisation**). Une revue d'exposés de cas indique que le risque de surdose fatale est encore majoré quand l'abus de tramadol s'accompagne en même temps d'un abus d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC, incluant les autres opioïdes.

Traitement

L'ingestion d'une surdose unique ou répétée d'TRAMADOL peut occasionner un surdosage polymédicamenteux menaçant le pronostic vital; il est donc recommandé de consulter un centre antipoison.

Lors du traitement d'un surdosage d'TRAMADOL, il faut avant tout maintenir une ventilation suffisante tout en appliquant un traitement de soutien général. Des mesures de soutien (incluant oxygène et vasopresseurs) doivent être prises au besoin face au choc circulatoire et à l'œdème pulmonaire qui peuvent accompagner le surdosage. L'arrêt cardiaque ou les arythmies cardiaques peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation.

La naloxone neutralise certains symptômes du surdosage (pas tous) mais accroît aussi le risque de crises convulsives. Les crises convulsives peuvent être maîtrisées avec du diazépam.

Chez les animaux, des convulsions provoquées par l'ingestion de doses toxiques de tramadol ont été supprimées par des barbituriques ou des benzodiazépines, mais la naloxone les a amplifiées. L'administration de naloxone n'a pas modifié le caractère létal d'un surdosage chez la souris.

À partir de l'expérience acquise avec le tramadol, l'hémodialyse serait inutile lors d'un surdosage, étant donné que moins de 7 % de la dose administrée est éliminée durant une séance de dialyse de quatre heures.

La vidange du contenu gastrique est utile pour supprimer tout médicament non absorbé.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) est un analgésique opioïde synthétique à action centrale. Son mode d'action n'a pas été entièrement élucidé mais les tests sur les animaux indiquent qu'il reposerait sur au moins deux mécanismes complémentaires : la liaison de la substance mère et du métabolite M1 aux récepteurs μ-opioïdes et une faible inhibition du recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine.

L'activité opioïde est attribuable à la faible affinité de la substance mère et à la plus forte affinité du métabolite *O*-déméthylé M1 pour les récepteurs μ-opioïdes. Dans les modèles animaux, le métabolite M1 a un effet analgésique jusqu'à six fois plus puissant que le tramadol et une affinité pour les récepteurs μ-opioïdes 200 fois plus élevée que le tramadol. L'analgésie produite par le tramadol n'est que partiellement neutralisée par la naloxone, antagoniste des opioïdes, dans plusieurs tests sur les

animaux. La contribution relative du tramadol et du métabolite M1 à l'analgésie chez l'être humain est fonction de la concentration plasmatique de chaque composé (voir **Pharmacocinétique**).

Dans les tests *in vitro*, le tramadol a inhibé le recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine, tout comme certains autres analgésiques opioïdes. Ces mécanismes pourraient contribuer indépendamment au profil analgésique global d'TRAMADOL**.** Chez l'humain, l'analgésie débute environ dans l'heure suivant l'administration et atteint son pic en deux ou trois heures environ.

Hormis son effet analgésique, TRAMADOL peut causer une pléiade de symptômes associés aux opioïdes (étourdissements, somnolence, nausées, constipation, transpiration, prurit). À l'opposé de la morphine, le tramadol ne semble pas causer de libération d'histamine. Aux doses thérapeutiques, TRAMADOL n'exerce aucun effet sur la fréquence cardiaque, la fonction ventriculaire gauche ou l'index cardiaque. On a observé des cas d'hypotension orthostatique.

Pharmacodynamie

Système nerveux central

Le tramadol produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable tant à une baisse de la réponse des centres du tronc cérébral à une augmentation de la pression partielle en CO_2 qu'à une baisse de la réponse à la stimulation électrique.

Le tramadol réduit le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux situé dans la médulla. Des effets antitussifs peuvent survenir à des doses inférieures à celles généralement nécessaires pour obtenir une analgésie.

Le tramadol cause un myosis, même dans la noirceur la plus complète. Les micropupilles sont un signe de surdose aux opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex., des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire une manifestation similaire). On peut observer une mydriase marquée plutôt qu'un myosis en présence d'une hypoxie liée à une surdose à l'oxycodone.

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses

Le tramadol cause une réduction du transit intestinal associé à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antre de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et le péristaltisme est réduit. Les ondes péristaltiques du côlon sont moins nombreuses, mais le tonus peut augmenter jusqu'à se transformer en spasmes, ce qui entraîne la constipation. Parmi les autres effets induits par les opioïdes, citons la diminution des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, le spasme du sphincter d'Oddi et une hausse transitoire de l'amylase sérique.

Système endocrinien

Les opioïdes peuvent influer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou l'axe gonadotrope. On peut observer certains changements, comme une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du cortisol et de la testostérone plasmatiques. Des signes et des symptômes cliniques pourraient se manifester en raison de ces changements hormonaux.

Système immunitaire

Les études animales et *in vitro* indiquent que les opioïdes exercent divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte d'utilisation. Toutefois, on ignore la portée clinique de ces

observations.

Pharmacocinétique

L'activité analgésique d' TRAMADOL est due à la substance mère et au métabolite M1 (voir **Mode d'action**). Le tramadol est administré sous forme racémique, les deux énantiomères [-] et [+] tant du tramadol que du M1 se retrouvant dans la circulation. Le tramadol est bien absorbé par voie orale, sa biodisponibilité absolue étant de 75 %. Le volume de distribution du tramadol est d'environ 2,7 l/kg, et seulement 20 % de la molécule se lie aux protéines plasmatiques. Le tramadol est fortement métabolisé par plusieurs voies, dont le CYP2D6 et le CYP3A4, ainsi que par conjugaison de la substance mère et des métabolites. Le métabolite M1 est pharmacologiquement actif dans les modèles animaux. La formation de M1 est tributaire du CYP2D6 et, de ce fait, est sensible à l'inhibition, ce qui peut influer sur la réponse thérapeutique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Le tramadol et ses métabolites sont excrétés essentiellement dans l'urine, les demi-vies plasmatiques observées étant de 6,3 et 7,4 heures pour le tramadol et le M1, respectivement. La pharmacocinétique linéaire a été observée après l'administration de plusieurs doses de 50 et 100 mg jusqu'à l'état d'équilibre.

Absorption

Le tramadol racémique est rapidement et presque complètement absorbé après son administration par voie orale. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose orale de 100 mg est d'environ 75 %. La concentration plasmatique maximale moyenne du tramadol racémique et du M1 apparaît deux et trois heures, respectivement, après l'administration du médicament à des adultes en bonne santé. En général, les deux énantiomères du tramadol et du M1 suivent un cours temporel parallèle dans l'organisme après l'administration d'une dose ou de plusieurs doses, bien qu'il existe de légères différences (~ 10%) quant à la quantité absolue d'énantiomère présente.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du tramadol et du M1 sont obtenues deux jours après une administration q.i.d. Rien ne prouve qu'il se produit une auto-induction (voir la Figure 1.1 et le Tableau 1.4 ci-après).

Figure 1.1 : Profils de la concentration plasmatique moyenne du tramadol et du M1 après l'administration d'une seule dose orale de 100 mg et après 29 doses orales de 100 mg de chlorhydrate de tramadol q.i.d.

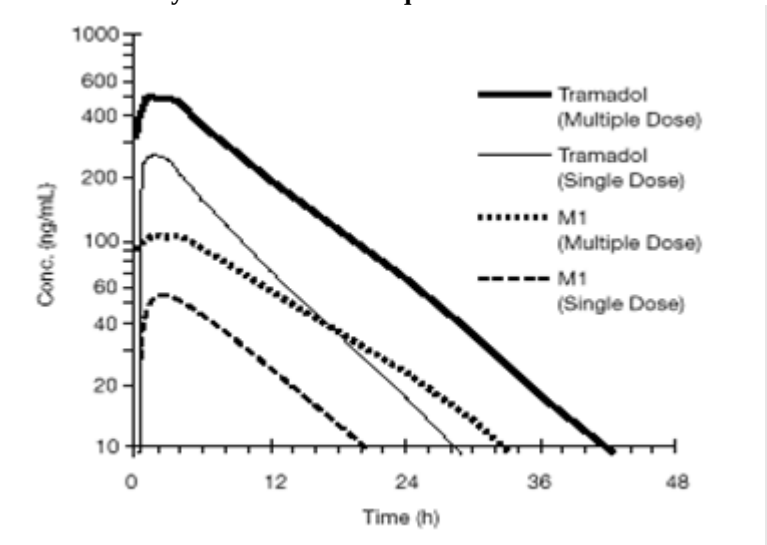


Tableau 1.4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (coefficient de variation, %) du tramadol racémique et du métabolite M1

Population/ schéma posologique[a]	Substance mère/métabolite	C_{max} (ng/ml)	Délai avant le pic (h)	Clairance/F[b] (ml/min/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Adultes en bonne santé, 100 mg q.i.d., DM, p.o.	Tramadol M1	592 (30) 110 (29)	2,3 (61) 2,4 (46)	5,90 (25) c	6,7 (15) 7,0 (14)
Adultes en bonne santé, 100 mg, DU, p.o.	Tramadol M1	308 (25) 55,0 (36)	1,6 (63) 3,0 (51)	8,50 (31) c	5,6 (20) 6,7 (16)
Patients âgés (> 75 ans) 50 mg, DU, p.o.	Tramadol M1	208 (31) D	2,1 (19) d	6,89 (25) c	7,0 (23) d
Insuffisants hépatiques, 50 mg, DU, p.o.	Tramadol M1	217 (11) 19,4 (12)	1,9 (16) 9,8 (20)	4,23 (56) c	13,3 (11) 18,5 (15)
Insuffisants rénaux, CL_{cr}10-30 ml/min 100 mg, DU, i.v.	Tramadol M1	c c	c c	4,23 (54) c	10,6 (31) 11,5 (40)
Insuffisants rénaux, CL_{cr}< 5 ml/min 100 mg, DU, i.v.	Tramadol M1	c c	c c	3,73 (17) c	11,0 (29) 16,9 (18)

[a] DU = dose unique; DM = doses multiples; p.o. = administration par voie orale; i.v. = administration intraveineuse, q.i.d. = quatre fois par jour
[b] F représente la biodisponibilité orale du tramadol
[c] Ne s'applique pas
[d] N'a pas été mesuré

Distribution

Le volume de distribution du tramadol était de 2,6 l/kg chez les sujets de sexe masculin et de 2,9 l/kg chez les sujets de sexe féminin, après administration d'une dose de 100 mg par voie intraveineuse. La liaison du tramadol aux protéines plasmatiques humaines est de 20 % environ et semble être indépendante de la concentration jusqu'à concurrence de 10 mcg/ml. La saturation de la liaison aux protéines plasmatiques ne s'observe qu'à des concentrations en dehors de la gamme posologique utilisée en clinique.

Métabolisme

Après administration orale, le tramadol est fortement métabolisé par plusieurs voies, dont le CYP2D6 et le CYP3A4, ainsi que par conjugaison de la substance mère et des métabolites. Environ 30 % de la dose est éliminée dans l'urine sous forme inchangée, alors que 60 % de la dose est éliminée sous forme de métabolites. Les voies métaboliques majeures semblent être la *N*-déméthylation et la *O*-déméthylation ainsi que la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison dans le foie. Le métabolite M1 (*O*-déméthyltramadol) est pharmacologiquement actif dans les modèles animaux. La formation de M1 est tributaire du CYP2D6 et, de ce fait, est sensible à l'inhibition, ce qui peut influer sur la réponse thérapeutique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Environ 7 % de la population affiche une activité réduite de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450. Ces sujets sont des « métaboliseurs lents » de la débrisoquine, du dextrométhorphane et des antidépresseurs tricycliques, entre autres. Selon une analyse pharmacocinétique de population effectuée sur des données issues des études de phase I chez des sujets en santé, les concentrations de tramadol étaient approximativement 20 % plus élevées et les concentrations de M1 40 % plus faibles chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que les inhibiteurs du CYP2D6, comme la fluoxétine et son métabolite la norfluoxétine, l'amitriptyline et la quinidine, inhibent le métabolisme du tramadol à divers degrés. On ne sait pas à quel point ces modifications influent sur l'efficacité et l'innocuité. La coadministration avec des inhibiteurs du recaptage de la

sérotonine et des inhibiteurs de la MAO peut accroître le risque d'effets indésirables, y compris des crises convulsives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et de syndrome sérotoninergique.

Excrétion
Le tramadol est éliminé principalement par métabolisme hépatique et les métabolites sont éliminés essentiellement par les reins. Les demi-vies d'élimination plasmatique terminales moyennes du tramadol racémique et du M1 racémique sont de 6,3 ± 1,4 heures et 7,4 ± 1,4 heures, respectivement. La demi-vie d'élimination plasmatique du tramadol racémique a augmenté, passant de six heures environ à sept heures après des administrations répétées d'TRAMADOL.

Populations et états pathologiques particuliers

Pédiatrie
Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre les comprimés TRAMADOL. La pharmacocinétique des comprimés TRAMADOL n'a pas été étudiée chez les personnes de moins de 18 ans.

Gériatrie
Les personnes âgées de 65 à 75 ans, en bonne santé, obtiennent des concentrations plasmatiques de tramadol et des demi-vies d'élimination comparables à celles observées chez des sujets en bonne santé âgés de moins de 65 ans. Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, les concentrations sériques maximales sont élevées (208 p/r à 162 ng/ml) et la demi-vie d'élimination est plus longue (7 p/r à 6 heures) comparativement aux sujets âgés de 65 à 75 ans. On recommande d'ajuster la dose quotidienne chez les patients âgés de plus de 75 ans (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sexe
La biodisponibilité absolue du tramadol était de 73 % chez les hommes et de 79 % chez les femmes. La clairance plasmatique était de 6,4 ml/min/kg chez les hommes et de 5,7 ml/min/kg chez les femmes après une administration de 100 mg de tramadol par voie i.v. Après l'administration d'une seule dose orale, et après correction en fonction du poids corporel, la concentration maximale de tramadol était de 12 % plus élevée chez les femmes, et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps était de 35 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes. On ignore la portée clinique de cette différence.

Race
En raison d'un génotype spécifique, certains patients métabolisent le tramadol de façon ultra- rapide par le CYP2D6. Ces personnes convertissent le tramadol en M1, son métabolite actif, plus rapidement et de façon plus complète que d'autres ce qui entraîne des concentrations sériques de M1 plus élevées que celles escomptées. La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 varie grandement et a été estimée à 0,5 à 1 % dans les populations chinoise, japonaise et hispaniques, à 1 à 10 % dans la population de race blanche, à 3 % dans la population afro-américaine, et à 16 à 28 % dans les populations nord-africaines, éthiopienne et arabes. Les données concernant les autres groupes ethniques ne sont pas disponibles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets respiratoires** et **Populations particulières, Travail, accouchement et allaitement**).
Par ailleurs, certains patients sont porteurs du phénotype de métaboliseurs lents du CYP2D6 et ne convertissent pas suffisamment de tramadol en son métabolite actif (M1), pour bénéficier de l'effet analgésique du médicament (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Aperçu**). La

prévalence de ce phénotype du CYP2D6 est estimée à 5 à 10 % dans la population de race blanche, et à 1 % chez les Asiatiques.

Insuffisance hépatique
Le métabolisme du tramadol et du M1 est réduit chez les patients atteints de cirrhose au stade avancé, ce qui augmente l'aire sous la courbe de la concentration du tramadol en fonction du temps, et les demi-vies d'élimination du tramadol et de M1 (13 heures pour le tramadol et 19 heures pour le M1). Il est recommandé d'ajuster le schéma posologique chez les patients atteints de cirrhose (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale
L'élimination du tramadol et du métabolite M1 est réduite chez les sujets qui ont une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min; il est donc recommandé d'ajuster le schéma posologique pour cette population. La quantité totale de tramadol et de M1 éliminée au cours d'une période de dialyse de quatre heures est de moins de 7 % de la dose administrée (voir **CONTRE- INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ
Conserver à température ambiante entre 15°C et 30°C dans un contenant hermétique. Rester en dehors de la vue et la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION
Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Les comprimés TRAMADOL contiennent 50 mg de chlorhydrate de tramadol; ce sont des comprimés blancs ou blanc cassé pelliculés, sécables et en forme de capsules, portant sur un côté les inscriptions « TR » et « 50 » séparées d'une rainure, mais pas d'inscription sur l'autre.

Emballage : Tramadol sont offerts en bouteilles de 100comprimés

Ingrédients inactifs du comprimé (par ordre alphabétique): Cellulose microcrystalline, dioxyde de titane, Hydroxyéthylcellulose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

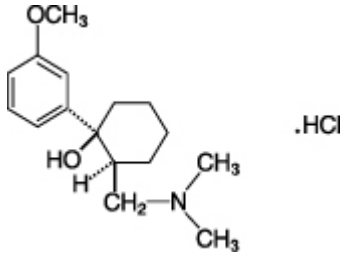
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de tramadol USP

Nom chimique : chlorhydrate de (±) *cis*-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexanol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}\ H_{25}\ NO_2\ \cdot HCl$ et 299, 98 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de tramadol est une poudre blanche dont le point de fusion se situe entre 180 °C et 184 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative :

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, croisée en deux phases, avec répartition aléatoire et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 23 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption du tramadol ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 50 mg) d'Tramadol (chlorhydrate de tramadol) à 50 mg (Apotex Inc.) et d'un comprimé Ultram® (chlorhydrate de tramadol) à 50 mg (Janssen Inc.).

Tramadol (1 x 50 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique[#] Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC_t (ng•h/ml)	1 526,28 1 618,32 (33)	1 548,63 1 642,40 (33)	98,6	95,3 à 102,0
ASC_{inf} (ng•h/ml)	1 578,41 1 680,72 (35)	1 600,84 1 705,18 (34)	98,6	95,1 à 102,2
C_{max} (ng/ml)	168,18 177,18 (33)	161,93 170,58 (32)	103,9	96,4 à 111,9
T_{max}[§] (h)	2,01 (34)	2,22 (37)		
$t_{1/2}$[§] (h)	7,49 (19)	7,31 (17)		

* Comprimés Tramadol (chlorhydrate de tramadol) à 50 mg (Apotex Inc.)

[†] Les comprimés Ultram® (chlorhydrate de tramadol) à 50 mg (Janssen Inc.) ont été achetés au Canada.

[#] Pour la séquence du traitement équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes géométriques. Pour la séquence du traitement non équilibré, les résultats sont basés sur la moyenne des moindres carrés.

[§] Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.

TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) a été évalué dans le cadre d'essais à dose unique (douleur dentaire et chirurgicale) ou à doses multiples [essais à court terme (douleur dentaire et chirurgicale), essais à long terme (douleur chronique, cancéreuse ou non) et essais évaluant l'impact de l'ajustement posologique sur la tolérabilité]. Les essais cliniques portant sur la douleur non cancéreuse ont été menés auprès de patients souffrant d'arthrose, de lombalgie, de neuropathie diabétique et de fibromyalgie. Ces essais étaient randomisés, à double insu et en groupes parallèles; chaque essai à dose unique ou à doses multiples à court terme comparait le tramadol avec un analgésique de référence standard (codéine, AAS/codéine ou APAP/propoxyphène), un placebo ou les deux. Des témoins actifs ont été inclus pour établir la sensibilité du modèle. Lors de ces essais, l'efficacité du tramadol a été établie d'après le soulagement total de la douleur (TOTPAR), la somme des différences

entre les scores d'intensité de la douleur (SPID) et le délai avant la prise d'une nouvelle dose.

Dans l'ensemble, au total, 2 549 patients souffrant d'une douleur dentaire, 1 940 patients souffrant d'une douleur chirurgicale, 170 patients souffrant d'une douleur chronique cancéreuse, 119 patients souffrant d'une lombalgie subaiguë, et 2 046 patients souffrant d'une douleur chronique non cancéreuse ont été admis à 28 essais évaluant l'efficacité. Parmi les 6 824 patients admis à ces essais, 4 075 ont été randomisés au groupe de traitement par le tramadol.

Résultats des études

Études sur la douleur aiguë, avec dose unique ou doses multiples

TRAMADOL a été administré en doses orales uniques de 50, 75 et 100 mg à des patients souffrant de douleurs liées à des interventions chirurgicales ou à une chirurgie dentaire (extraction de molaires incluses).

Les résultats de ces essais ont démontré un soulagement statistiquement supérieur de la douleur avec le tramadol par rapport au placebo. Les données de ces essais clés nous renseignent sur l'intervalle posologique analgésique optimal du tramadol.

Dans les essais sur la dose unique contre la douleur dentaire, le tramadol s'est avéré supérieur au placebo aux doses de 100 mg ou plus (p # 0,05). De plus, les doses de tramadol de 100 mg ou plus étaient équivalentes ou statistiquement supérieures aux analgésiques de référence pour ce qui était du soulagement total de la douleur (TOTPAR) et de la somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur (SPID) dans tout l'intervalle d'évaluation. Les résultats des essais à court terme de doses multiples contre la douleur aiguë ont également prouvé l'efficacité du tramadol dans la prise en charge de la douleur aiguë.

Le tramadol a été étudié dans trois essais contrôlés à long terme incluant un total de 820 patients, dont 530 recevaient du tramadol. Des patients présentant des états douloureux chroniques variés ont été étudiés dans des essais à double insu d'une durée allant de un à trois mois.

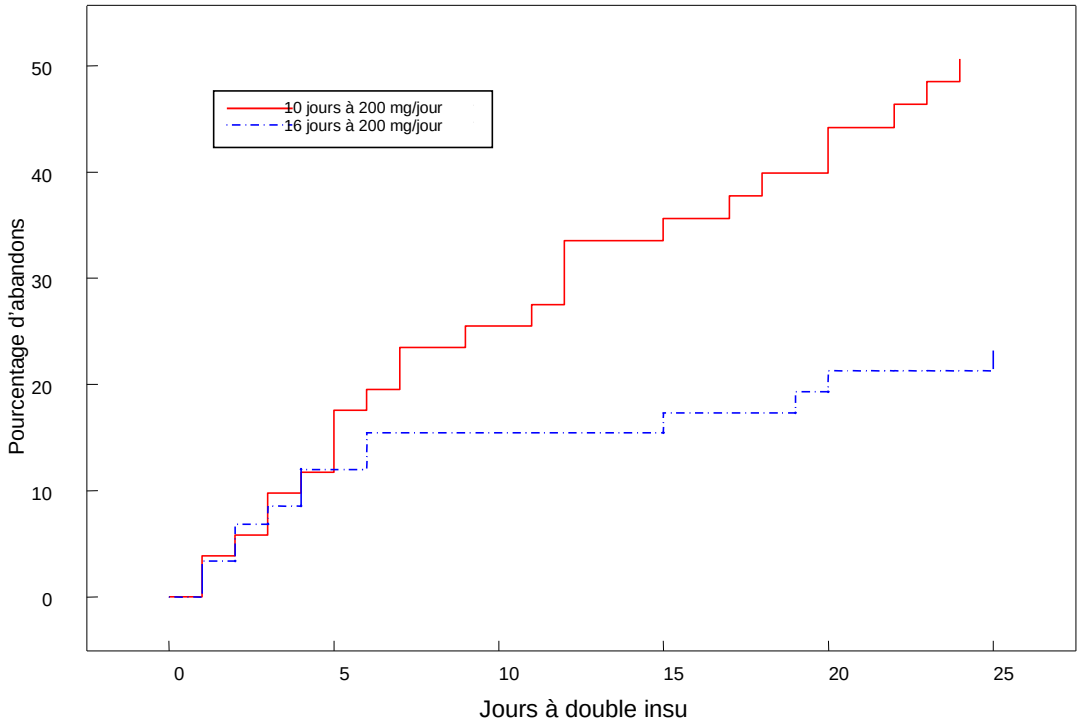
Essais sur l'ajustement posologique

Deux essais sur l'ajustement posologique, TPS DOS et CAPSS-047, fournissent des renseignements sur l'ajustement posologique adéquat pendant l'utilisation à long terme du tramadol. Ces essais démontrent qu'une période d'ajustement posologique plus longue peut significativement réduire l'incidence des effets indésirables et de la fréquence des abandons du traitement à cause d'effets indésirables, permettant d'améliorer la tolérabilité et le rapport bienfait/risque global. Les évaluations de l'efficacité dans le cadre de ces études semblent indiquer qu'un ajustement posologique sur une plus longue période augmente la tolérabilité et n'a pas d'impact négatif sur l'efficacité du médicament.

Lors d'une étude clinique randomisée et menée à l'insu auprès de 129 à 132 patients par groupe, une période d'ajustement posologique de 10 jours jusqu'à une dose quotidienne d'TRAMADOL de 200 mg (50 mg q.i.d), obtenue par paliers de 50 mg tous les 3 jours, entraînait moins d'abandons en raison d'étourdissements ou de vertiges qu'un ajustement posologique en 4 jours seulement ou que l'absence d'ajustement posologique. Dans une autre étude menée auprès de 54 à 59 patients par groupe, ceux qui souffraient de nausées ou de vomissements pendant un ajustement posologique de 4 jours ont été randomisés à un nouvel ajustement posologique du traitement par TRAMADOL sur des périodes plus longues.

Un calendrier d'ajustement posologique de 16 jours, avec dose initiale de 25 mg chaque matin et augmentation de la dose par paliers de 25 mg tous les 3 jours, jusqu'à 100 mg/jour (25 mg q.i.d.), suivi d'augmentations par paliers de 50 mg de la dose quotidienne totale tous les 3 jours, jusqu'à 200 mg/jour (50 mg q.i.d.), a entraîné moins d'abandons du traitement quelle que soit la cause par rapport à un calendrier d'ajustement posologique de 10 jours. Voir la Figure 2.1.

Figure 2.1 : Protocole CAPSS-047 – Délai avant l'abandon à cause de nausées/vomissements



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de tramadol, ou chlorhydrate de 2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3- méthoxyphényl) cyclohexanol], est un analgésique de synthèse à action centrale. Son action analgésique relèverait d'au moins deux mécanismes complémentaires : une activité agoniste au niveau des récepteurs µ-opioïdes et une faible inhibition du recaptage des monoamines neuronales. Cette double activité est observée dans les études *in vitro* et les modèles non cliniques d'antinociception chez des animaux. Dans les études *in vitro*, la concentration d'inhibition de la fixation aux récepteurs µ-opioïdes natifs chez le rat était non loin de celle de l'inhibition du recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine (K_1 = 2,1 et ~1 µM, respectivement). L'affinité du tramadol pour les récepteurs d'opioïdes recombinants (K_1 = 17 µM) était légèrement plus faible chez l'être humain que son affinité pour les récepteurs chez le rat. En plus de son effet analgésique, le tramadol peut occasionner une pléiade de symptômes associés aux opioïdes.

Le tramadol est efficace dans divers modèles standard d'analgésie : douleurs aiguës, toniques, chroniques et neuropathiques. Dans certaines de ces études, des antagonistes spécifiques ont été utilisés pour vérifier le mécanisme sous-tendant l'action antinociceptive du tramadol. La naloxone bloque complètement l'antinociception induite par la morphine, mais ne neutralise que partiellement

l'action antinociceptive du tramadol dans la plupart des tests. Qui plus est, bien que l'action antinociceptive de la morphine ne soit pas influencée par la yohimbine (antagoniste α_2- adrénergique) et la ritansérine (antisérotonine), chacun de ces antagonistes réduit l'effet antinociceptif du tramadol. Ces études pharmacologiques suggèrent la participation des deux voies, opioïdergique et monoaminergique à l'effet antinociceptif du tramadol.

Dans les études d'interactions médicamenteuses réalisées avec le tramadol, une augmentation substantielle de la toxicité a été observée après prétraitement à l'aide de la tranylcypromine, inhibiteur de la MAO. L'effet antinociceptif du composé a été réduit par l'administration concomitante de barbituriques et d'atropine et quasi éliminé par la tranylcypromine. La physostigmine a potentialisé l'effet antinociceptif d'une dose sous-maximale de tramadol. D'autres interactions médicamenteuses par induction enzymatique ou délogement des sites de liaison aux protéines étaient considérées comme peu probables, étant donné qu'on ne connaît aucune activité inductrice du tramadol sur les enzymes hépatiques et que sa liaison aux protéines est trop faible pour entraver de façon notable la fixation d'autres composés.

Pharmacocinétique

Le tramadol a été rapidement absorbé après administration orale chez la souris, le rat et le chien. Chez les chiens, la biodisponibilité absolue moyenne d'une dose orale unique de 20 mg/kg de tramadol (préparation en gélules Avicel) était de 81,8 %, le pic plasmatique étant obtenu en une heure environ. La distribution de la radioactivité dans les tissus a été rapide après administration par voie intraveineuse de tramadol radiomarqué au ^{14}C à des rats; la concentration la plus élevée a été détectée dans le foie. Les taux de radioactivité dans le cerveau étaient semblables aux taux plasmatiques durant les deux heures suivant l'injection, ce qui démontre que le médicament traverse la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations dans les reins, les poumons, la rate et le pancréas dépassaient les concentrations plasmatiques.

La principale voie métabolique était qualitativement similaire pour toutes les espèces étudiées : souris, rat, hamster, cobaye, lapin et humain, et mettait à contribution des réactions de phase I (*N*-déméthylation *O*-déméthylation et 4-hydroxylation; huit métabolites) ainsi que des réactions de phase II (glucuroconjugaison et sulfoconjugaison; 13 métabolites). Le métabolite majeur (mono-*O*-déméthyltramadol ou M1) exerce une activité antinociceptive. Dans les études biochimiques, le mono-*O*-déméthyltramadol (±) et ses énantiomères affichaient chacun une plus grande affinité pour les récepteurs opioïdes et une inhibition plus faible du recaptage des monoamines que la substance mère correspondante.

Le tramadol a été éliminé essentiellement par voie rénale chez les espèces animales étudiées. Après administration orale, l'excrétion fécale avoisinait 13 % chez le rat et le chien, et 80 % des doses de tramadol marqué au ^{14}C ont été éliminées dans l'urine 72 à 216 heures après l'administration. La fraction de tramadol inchangée éliminée dans l'urine est plus élevée chez l'être humain (environ 30 % de la dose) que chez les animaux (environ 1 %).

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

TOXICOLOGIE

Toxicitéaiguë

La toxicité aiguë du chlorhydrate de tramadol a été évaluée chez le rat. Les résultats de l'étude sont résumés au tableau suivant.

Tableau 2.1 : Études de toxicité aiguë – Sommaire

Espèce/ Souche/Âge / Poids corporel	Nombre/sexe/groupe / Durée	Voie d'administration	Excipient	Posologie (mg/kg)	Létalité	Résultats
Rat Crl:COB® (WI) BR Âge : 7-8 semaines 161-220 g	5M ou 8M dose unique	orale (gavage)	HPMC solution aqueuse à 1 %	Tramadol : 150 APAP : 300 Tramadol-APAP : 150-300 Excipient témoin : HPMC solution aqueuse à 1 % (9 ml/kg)	Pas de mortalité	Pas de mortalité, d'anomalies cliniques ni d'effets sur le poids liés au traitement.

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

Toxicitéchronique

La toxicité de doses multiples a été étudiée chez le rat et le chien. Le tableau ci-dessous résume les résultats de deux études pivots sur la toxicité de doses multiples.

Tableau 2.2 : Études sur la toxicité de doses multiples – Sommaire du protocole / Résultats

Espèce/Souche/ Âge/Poids corporel	Nombre par groupe/ Durée/Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Rat Crl:CD® BR, VAF/Plus®	10 3 mois orale (gavage)	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 ml/kg/jour) 2) Tramadol-APAP: 7,5-65 22,5-195 45-390 3) Tramadol : 45 4) APAP : 390	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire, examen ophtalmologique, métabolisme des médicaments, hématologie, coagulation, biochimie clinique, analyse des urines, poids des organes, pathologie macroscopique, histopathologie	Excipient témoin : mortalité (4M) (attribuée à des erreurs posologiques); alopécie (M, F) 7,5/65 : Alopécie (M, F); 8 poids du foie (M) 22,5/195 : mortalité (1M) de cause indéterminée; alopécie (M, F); 8 poids du foie (M); 8 légère de la diurèse (F) 45/390 : alopécie, 8 salivation, légère augmentation de la diurèse (M, F); légère kaliémie liée au traitement, légère 9 hématies, 8 VGM, CGMH, 8 poids du foie, légère 9 ALAT et ASAT et 8 ALP (F) 45 : alopécie, 8 salivation (M, F); légère 9 ALAT et ASAT et 8 ALP (F). 390 : 8 salivation, légère augmentation de la diurèse (M, F); 8 poids du foie (M); légère 9 hématie, 8 VGM, CGMH (M); alopécie, légère kaliémie liée au traitement, légère 9 ALAT et ASAT et 8 ALP (F). Autres anomalies : (1) augmentation du poids des reins chez les mâles recevant l'APAP ou l'association tramadol-APAP; (2) réduction du poids des surrénales chez les mâles recevant le tramadol et/ou l'APAP.

ALP = phosphatase alcaline; ALAT = alanine-aminotransférase; APAP = acétaminophène; ASAT = aspartate-aminotransférase; CGMH = concentration globulaire moyenne en hémoglobine; VGM = volume globulaire moyen; 8 = augmentation; 9 = diminution

Tableau 2.3 : Études sur la toxicité de doses multiples – Sommaire du protocole / Résultats

Espèce/Souche/Âge / Poids corporel	Nombre par groupe/ Durée/Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Chien beagle	4 3 mois orale (gavage) dose quotidienne fractionnée en deux prises espacées d'environ 5,5 heures	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (1 ml/kg b.i.d.) 2) Tramadol-APAP : 7,5-65 22,5-195 3) Tramadol : 22,5 4) APAP : 195	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire approximative, ECG, examen physique, examen ophtalmologique, absorption des médicaments, hématologie, coagulation, biochimie clinique, analyse des urines, pathologie macroscopique, histopathologie microscopique, poids des organes	7,5/65 : dose sans effet indésirable observable 22,5/195 : un chien mâle a été sacrifié à l'état moribond au jour 32 9 activité, vomissures de couleur anormale, réduction ou absence de selles, coloration anormale de l'urine, fourrure teintée d'urine, ictère, sang occulte dans les urines 9 poids corporel au début de l'étude à cause d'une 9 de la consommation de nourriture, 9 faible à modérée des hématies, de l'Hb et de l'hématocrite, 8 VGM, réticulocytes et plaquettes, 8 faible à modérée ALAT, ALP, GGT et bilirubinurie, changements au niveau du foie, des reins, de la moelle osseuse, de la rate (M) et du thymus (M) chez les deux sexes; tremblement fin, œdème (M); dos voûté, émaciation, ataxie, pâleur, 8 bilirubine totale (F) 22,5: 9 poids corporel au début de l'étude à cause d'une 9 de la consommation de nourriture (M, F). 195 : 9 poids au début de l'étude à cause d'une 9 de la consommation alimentaire 9 faible à modérée des hématies, de l'Hb et de l'hématocrite, 8 VGM, réticulocytes et plaquettes, 8 bilirubinurie, changements au niveau du foie, des reins, de la moelle osseuse, de la rate (M) et du thymus (M) chez les deux sexes; légère 8 ALP, GGT et bilirubine totale (F)

[a] Suite des résultats d'une étude de 4 semaines chez le chien

ALP = phosphatase alcaline; ALAT = alanine-aminotransférase; APAP = acétaminophène; ASAT = aspartate-aminotransférase; VGM = volume globulaire moyen; 8 = augmentation; 9 = diminution; Hb = hémoglobine; Hct = hématocrite; GGT = γ-glutamyl transférase

Carcinogenèse
Une étude de carcinogenèse chez la souris a mis en évidence une augmentation faible mais statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pulmonaires et hépatiques, tumeurs fréquentes chez cette espèce, en particulier chez les souris âgées. Le médicament a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (90 mg/m^2 ou 0,36 fois la dose quotidienne maximale de tramadol chez l'être humain [246 mg/m^2]) pendant environ deux ans, bien que l'étude n'ait pas évalué la dose maximale tolérée. On ne croit pas que cette observation indique un risque chez l'être humain. Dans une étude sur le potentiel carcinogène chez le rat (doses orales allant jusqu'à 30 mg/kg [180 mg/m^2], correspondant à 0,73 fois la dose quotidienne maximale de tramadol chez l'être humain), aucune observation de ce genre n'a été relevée.

Mutagenèse
Le tramadol s'est révélé non mutagène dans les tests suivants : test d'Ames (activation microsomale) sur Salmonella, test sur des cellules de mammifères (CHO/HPRT), test sur lymphome murin (en l'absence d'activation métabolique), essais de mutation létale dominante chez la souris, test d'aberrations chromosomiques chez le hamster chinois et tests du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de souris et de hamster chinois. Un faible potentiel mutagène a été observé en présence d'activation métabolique dans le test sur lymphome murin et le test du micronoyau chez le rat. Les données globales obtenues à partir de ces tests indiquent que le tramadol n'expose pas les êtres humains à un risque génotoxique.

Tératogénicité
Le tramadol n'a pas altéré la capacité de reproduction quand il a été administré par voie orale jusqu'à concurrence de 50 mg/kg (300 mg/m^2) à des rats mâles et de 75 mg/kg (450 mg/m^2) à des rates. Ces doses équivalent à 1,2 et 1,8 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain (246 mg/m^2), respectivement.

Le tramadol s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez la souris (120 mg/kg ou 360 mg/m^2), chez le rat ($\geq$ 25 mg/kg ou 150 mg/m^2) et le lapin ($\geq$ 75 mg/kg ou 900 mg/m^2) à des doses toxiques pour la mère, mais il n'a pas été tératogène à ces doses. Ces posologies chez la souris, le rat et le lapin, exprimées en mg/m^2, correspondent à 1,4, à $\geq$ 0,6 et à $\geq$ 3,6 fois, respectivement, la posologie quotidienne maximale chez l'humain (246 mg/m^2).

Aucun effet tératogène lié au médicament n'a été observé chez la progéniture de souris (jusqu'à 140 mg/kg ou 420 mg/m^2), de rats (jusqu'à 80 mg/kg ou 480 mg/m^2) ou de lapins (jusqu'à 300 mg/kg ou 3 600 mg/m^2) traités par le tramadol, par diverses voies. L'embryotoxicité et la fœtotoxicité se sont principalement traduites par une diminution du poids fœtal, une ossification du squelette et une augmentation de côtes surnuméraires avec une dose toxique pour la mère. Des retards transitoires des paramètres du développement ou du comportement ont été observés chez les petits de rates qui ont pu accoucher. La mortalité embryonnaire et fœtale a été rapportée seulement dans une étude sur le lapin, avec une dose de 300 mg/kg (3 600 mg/m^2), une dose qui causerait une toxicité maternelle extrême chez le lapin. Les posologies citées pour la souris, le rat et le lapin correspondent à 1,7, à 1,9 et à 14,6 fois, respectivement, la posologie quotidienne maximale chez l'humain (246 mg/m^2).

Le tramadol a été évalué dans le cadre d'études périnatales et postnatales chez le rat. Les ratons dont la mère avait reçu par gavage des doses de 50 mg/kg (300 mg/m^2 ou 1,2 fois la dose

quotidienne maximale chez l’être humain) ou plus avaient un poids plus faible et leur survie a été réduite tôt durant la période de lactation à la dose de 80 mg/kg (480 mg/m^2 ou 1,9 fois la dose quotidienne maximale chez l’être humain et plus).

Tableau 2.4 : Étude de reproduction – Sommaire

Espèce/Souche (Nombre/groupe)	Voie d'administra-tion/ Durée	Posologie	Observations Résultats (mg/kg/jour)	
Rat Crl:CD® BR, VAF/Plus® 28/groupe	orale (gavage) jours 6 à 17 de la gestation	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 ml/kg/jour) 2) Tramadol-APAP : 10-87 25-217 50-434 3) Tramadol : 50	Poids maternel, consommation alimentaire, signes cliniques, autopsie, nombre de corps jaunes, d'implantations, de fœtus, de résorptions, pertes avant et après l'implantation, poids des fœtus, anomalies fœtales	10/87 : 9 gain pondéral durant le traitement; 8 gain pondéral durant la période suivant l'administration; 9 consommation alimentaire durant le traitement 25/217 : 8 alopécie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; 9 gain pondéral durant le traitement; 8 gain pondéral durant la période suivant l'administration; 9 consommation alimentaire durant le traitement 50/434 : 8 alopécie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; 9 gain pondéral durant le traitement; 8 gain pondéral durant la période suivant l'administration; 9 consommation alimentaire durant le traitement; 9 poids des fœtus; 8 côtes surnuméraires (attribuée au stress de la mère, non au traitement) 50 : 8 alopécie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; 9 gain de poids durant le traitement; 8 gain de poids durant la période suivant l'administration; 9 consommation alimentaire durant le traitement; 9 poids des fœtus Dose à laquelle aucun effet embryotoxique ou fœtotoxique n'a été observé avec l'association tramadol-APAP : 25-217 mg/kg/jour

APAP = acétaminophène; 8 = augmentation; 9 = diminution

Risque de dépendance

La possibilité de dépendance physique associée à l'emploi prolongé du tramadol a été évaluée dans le cadre de plusieurs études animales, y compris des études chez la souris, le rat et le singe. Un faible degré de tolérance antinociceptive au tramadol s'est instauré chez les souris, mais avec peu ou pas de signes de dépendance physique. Aucun signe de dépendance n'a été observé dans les études chez le rat. Toutefois, chez les chiens morphinodépendants, les symptômes de sevrage ont été soulagés par le tramadol. Dans les études chez les primates visant à évaluer le potentiel toxicomanogène et les propriétés de renforcement du tramadol, la possibilité que le médicament engendre une dépendance physique a été jugée faible.

RÉFÉRENCES

Barkin R L. Focus on Tramadol: A Centrally Acting Analgesic for moderate to moderately severe pain. *Formulary.* 1995;30(6):321-325.

Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A *et al*. A postmarketing surveillance program to monitor TRAMADOL (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*. 1999;57:7-22.

Dalgin PH. Use of tramadol in chronic pain. *Clin Geriatr*. 1997;5(7).

Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH *et al*. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*. 2001;62(2):113-128.

Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med*. 1996;101(1A):47S-53S.

Grond S, Sablotzki A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13): 879-923.

Harati Y, Gooch C, Swenson M *et al*. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2000;14(2):65-70.12.

Harati Y, Gooch C, Swenson M *et al*. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50(6):1842-1846.

Katz W A. The Role of Tramadol in the Management of Musculoskeletal Pain. *Todays Ther Trends*. 1995;13(3):177-186.

Katz W A. Pharmacology and Clinical Experience with Tramadol in Osteoarthritis. *Drugs*. 1996;52(Suppl 3):39-47.

Petrone D, Kamin M, Olson WH. Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: a double-blind, randomized trial. *J Clin Pharm Ther*. 1999;24(2):115-123.

Raffa RB, Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. School of Pharmacy, Temple University, Penn, USA and Grünenthal GmBH, Aachen, Germany, 1996;3:249-271.

Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1998;25(7):1358-1363.

Russell IJ, Kamin M, Bennett RM *et al*. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2000:6(5):250-257.

Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low

back pain. *Journal of Rheumatology* 2000;27(3):772-778).

Schnitzer TJ. Managing chronic pain with tramadol in elderly patients. *Clin Geriatr*. 1999;7(9):35-37,41-45.

Monographie de produit – Comprimés Ultram® (chlorhydrate de tramadol). Janssen Inc. Date de révision : 4 janvier 2017, numéro de contrôle : 196230

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

[Pr]TRAMADOL
comprimés de chlorhydrate de tramadol USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TRAMADOL** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TRAMADOL** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez TRAMADOL de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peuvent entraîner une surdose et la mort.**

- **Autre que le fractionnement à des fins de dosage prescrites TRAMADOL doit être avalé entier. Ne pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés(dans son ensemble ou divisé par deux). Cela peut être dangereux et aboutir à la mort ou vous nuire gravement.**

- **Vous pourriez avoir des problèmes de respiration potentiellement mortels lorsque vous prenez TRAMADOL. Il est moins probable que cela se produise si vous prenez le médicament comme l'a prescrit votre médecin.**

- **Il ne faut jamais donner TRAMADOL à une autre personne. Elle pourrait en mourir si elle en prenait. Si TRAMADOL ne vous a pas été prescrit, le fait d'en prendre, même une seule dose, peut causer une surdose fatale. Cela est particulièrement vrai pour les enfants.**

- **Si vous avez pris TRAMADOL au cours de votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après la naissance. Ces symptômes peuvent se manifester dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :**
  - **Sa respiration change (p. ex. respiration faible, difficile ou rapide).**
  - **Il est anormalement difficile de le réconforter.**
  - **Il tremble.**
  - **Ses selles sont plus importantes, il éternue, bâille ou vomit davantage, ou il fait de la fièvre.**

  Consultez un médecin immédiatement.

- **Prendre TRAMADOL avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de l'état de conscience, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.**

Pourquoi utilise-t-on TRAMADOL?
TRAMADOL est utilisé pour soulager votre douleur.

Comment TRAMADOL agit-il?
TRAMADOL est un antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelés opioïdes. Il atténue la douleur en agissant sur certains neurones de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients contenus dans TRAMADOL?
Ingrédient médicinal : chlorhydrate de tramadol
Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : Cellulose microcrystalline, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

Sous quelles formes se présente TRAMADOL?
Comprimés de 50 mg

TRAMADOL ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au tramadol ou à tout autre ingrédient d'TRAMADOL (voir **Quels sont les ingrédients contenus dans TRAMADOL**).
- vous pouvez soulager votre douleur en prenant occasionnellement d'autres médicaments contre la douleur, notamment ceux qui sont en vente libre.
- vous souffrez d'asthme grave, avez une grande difficulté à respirer ou avez d'autres problèmes respiratoires graves.
- vous avez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou de l'intestin.
- vous ressentez des douleurs abdominales intenses.
- vous avez un traumatisme crânien.
- vous souffrez d'une grave réduction des fonctions contrôlées par le cerveau telles que la respiration, la fréquence cardiaque, la conscience, ou si vous avez une pression accrue dans la tête ou la moelle épinière
- vous risquez de faire des convulsions.
- vous avez une maladie rénale grave.
- vous avez une maladie hépatique grave.
- vous souffrez d'alcoolisme.
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline).
- vous avez moins de 18 ans.
- vous avez une respiration lente ou superficielle, des taux élevés de dioxyde de carbone dans le sang ou une condition appelée « cœur pulmonaire » dans laquelle une partie du cœur est anormalement grosse ou ne fonctionne pas correctement en raison d'une tension artérielle élevée dans les poumons.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre TRAMADOL. Informez-le de tous vos problèmes de santé ou conditions, notamment si :

- vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments d'ordonnance ou de substances illicites.
- votre tension artérielle est basse.
- vous avez ou avez eu une dépression.
- vous souffrez de constipation chronique ou grave.
- on vous a indiqué que vous métabolisez rapidement le tramadol ou d'autres médicaments contre la douleur.
- vous avez des problèmes de glandes thyroïdes, surrénales ou de prostate.
- vous avez ou avez eu des hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves.
- vous présentez un risque d'avoir un faible taux de sodium dans le sang.
- vous avez des problèmes de foie ou de reins.
- vous êtes atteint de diabète.
- vous avez plus de 65 ans.
- vous avez des problèmes abdominaux.
- vous souffrez de migraines.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez.

Autres mises en garde

TRAMADOL peut entraîner une baisse du taux de sucre dans le sang. Les patients atteints de diabète pourraient donc devoir vérifier leur glycémie plus souvent. Discutez avec votre médecin de tout changement qui pourrait se manifester.

Si vous prévoyez une chirurgie ou si vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale, informez votre médecin que vous prenez TRAMADOL.

Conduire ou faire fonctionner des machines : N'accomplissez pas de tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à TRAMADOL. TRAMADOL peut causer les symptômes suivants :

- somnolence
- étourdissements
- sensation de tête légère

Ces symptômes se produisent habituellement après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TRAMADOL:

- Alcool. Y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool. **Ne pas** boire d'alcool lorsque vous prenez TRAMADOL. Cela peut entraîner les

  effets suivants :
    - somnolence
    - respiration anormalement lente ou faible
    - effets indésirables graves
    - surdose mortelle
- Autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur)
- Anesthésiques généraux (médicaments utilisés au cours d'une intervention chirurgicale)
- Benzodiazépines (médicaments utilisés pour favoriser le sommeil et réduire l'anxiété)
- Antidépresseurs (pour le traitement de la dépression et d'autres troubles de l'humeur) tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-norépinéphrine (IRSN) (p. ex., venlafaxine et duloxétine), certains antidépresseurs tricycliques (p. ex., imipramine et amitriptyline) ou d'autres composés tricycliques (p. ex., cyclobenzaprine, prométhazine) ou le lithium et le millerptuis commun. **Ne pas** prendre TRAMADOL en même temps que des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous en avez pris au cours des 14 derniers jours.
- Médicaments utilisés pour traiter un trouble mental ou émotionnel grave (la schizophrénie, par exemple)
- Antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies)
- Antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
- Médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos.
- Warfarine (par exemple COUMADIN) et d'autres anticoagulants (utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins)
- Antirétroviraux (utilisés pour traiter les infections virales)
- Antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- Antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- Certains médicaments pour le cœur (par exemple les bêta-bloquants)
- Médicaments utilisés contre les migraines (p. ex., triptans)
- Médicaments contenant du tryptophane
- Carbamazépine, utilisé pour traiter l'épilepsie et certains types de douleur
- Quinidine, utilisé pour traiter certains troubles cardiaques (antiarythmiques)
- Jus de pamplemousse

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

Comment prendre TRAMADOL?

Autre que le fractionnement à des fins de dosage prescrites, TRAMADOL doit être avaler

entier. Ne pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés(dans son ensemble ou divisé par deux). Cela peut être dangereux et aboutir à la mort ou vous nuire gravement.

Les comprimés TRAMADOL ne doivent pas être administrés avec d'autres produits contenant du tramadol.

TRAMADOL peut être pris avec ou sans aliments.
Dose initiale habituelle chez l'adulte

Votre dose est adaptée à vos besoins. Assurez-vous de suivre à la lettre la posologie prescrite par votre médecin. N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre dose sans l'avoir consulté.

Évaluez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin d'TRAMADOL. N'utilisez TRAMADOL que pour l'affection pour laquelle il a été prescrit.

Si votre douleur s'intensifie ou si vous manifestez un effet secondaire après avoir pris TRAMADOL, consultez votre médecin immédiatement.

Votre médecin vous demandera peut-être de commencer le traitement par TRAMADOL à une faible dose et d'augmenter graduellement le nombre de comprimés. **Toutefois, vous ne devez pas prendre plus de 8 comprimés par jour.** Une dépression respiratoire (respiration ralentie et peu profonde), des crises convulsives, une atteinte au foie, un coma, un arrêt cardiaque et la mort sont possibles si vous dépassez ces recommandations. Une surdose importante peut entraîner une toxicité au niveau du foie.

Arrêt du médicament

Si vous prenez TRAMADOL depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas cesser brusquement de le prendre. Vous devez consulter votre médecin pour obtenir des directives sur la façon d'arrêter progressivement le médicament. Vous éviterez ainsi des symptômes incommodants, tels que :

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- nervosité ou agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes abdominales
- battements cardiaques rapides (tachycardie)
- troubles du sommeil
- transpiration anormalement abondante
- fièvre inexpliquée

- faiblesse
- bâillements

Renouvellement de l’ordonnance d’TRAMADOL

Il vous faut obtenir une nouvelle ordonnance écrite de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d’une quantité additionnelle d’TRAMADOL. Par conséquent, il est important que vous preniez contact avec votre médecin avant d’être à court de médicaments.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d’TRAMADOL, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d’un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes de surdose sont entre autres les suivants :
- respiration anormalement lente ou faible
- étourdissements
- confusion
- somnolence extrême

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s’il est presque temps de prendre la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Il ne faut pas prendre deux doses à la fois. Si vous avez oublié plusieurs doses de suite, consultez votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRAMADOL?

Lorsque vous prenez TRAMADOL, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce document. Si c’est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires sont notamment les suivants :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou faible appétit
- Bouche sèche
- Maux de tête
- Problèmes de vision
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation

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

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour savoir comment prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre TRAMADOL.

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

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles flasques, faible tonus musculaire peau froide et moite.			T
Dépression respiratoire : Respiration lente, superficielle ou faible.			T
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			T
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées.			T
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		T	
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques		T	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	T		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou impatience psychomotrice, perte du contrôle musculaire ou contractions musculaires involontaires, tremblements, diarrhée.			√
TRÈS RARE			
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, contractions musculaires involontaires, convulsions et coma.			√
Baisse du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, transpiration.			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Les comprimés TRAMADOL doivent être conservés à température ambiante entre 15ºC et 30 ºC dans un contenant hermétique

Ne prenez pas les comprimés TRAMADOL après la date de péremption. Retournez à la pharmacie tous les médicaments périmés**.**

Gardez ce produit, de même que tous vos médicaments, dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Élimination

TRAMADOL ne doit jamais être jeté à la poubelle, car les enfants et les animaux de compagnie pourraient le trouver. Les comprimés doivent être retournés à une pharmacie pour qu'ils soient éliminés convenablement.

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

Pour en savoir plus sur TRAMADOL:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Pour toute question ou préoccupation, contactez le fabricant, AA Pharma Inc. (www.aapharma.ca)
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (www.santecanada.gc.ca), sur le site du fabricant (www.aapharma.ca) ou encore, en composant le 1-877-998-9097.

Le présent feuillet a été rédigé par
AA Pharma Inc.
Vaughan, Ontario, L4K 4N7

Dernière révision : 14 Decembre 2017