

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS
SUR LES MÉDICAMENTS

PrTRIDURAL^{MD}

chlorhydrate de tramadol

Comprimés à libération prolongée 100 mg, 200 mg, 300 mg

Analgésique opioïde

Laboratoires Paladin inc.
100 boulevard Alexis-Nihon, bureau 600
Saint-Laurent (Québec)
H4M 2P2

Date de révision :
20 décembre 2016
Version 3.0

N° de contrôle de la présentation : 196232

Cette monographie de produit est la propriété exclusive des Laboratoires Paladin inc.
Toute reproduction, partielle ou complète, de ce document est interdite sans la permission écrite
des Laboratoires Paladin inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE.....	28
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
CONSERVATION ET STABILITÉ	35
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
ESSAIS CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	40
TOXICOLOGIE	41
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	48

TRIDURAL^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée de 100 mg, 200 mg et 300 mg	Acétate de polyvinyle, alcool butylique, alcool isopropylique, Contramid ^{MD} (amidon modifié), dioxyde de silicium colloïdal, gomme de xanthane, huile végétale hydrogénée, hydroxyde d'ammonium, laque en écailles, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer noir, povidone, propylène glycol et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes :

TRIDURAL^{MD} est indiqué pour la prise en charge de la douleur d'intensité modérée à moyennement sévère chez les adultes qui ont besoin du traitement pendant plusieurs jours ou plus.

Gériatrie (> 65 ans) :

En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée et de commencer en bas de l'intervalle posologique, pour tenir compte de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

Les aînés en santé, âgés de 65 à 75 ans, à qui on administre une formulation à libération immédiate de tramadol, ont des concentrations plasmatiques de tramadol et des demi-vies d'élimination comparables à celles qui sont observées chez des personnes en santé de moins de 65 ans.

Pédiatrie (< 18 ans) :

La sécurité et l'efficacité de TRIDURAL n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'utilisation de TRIDURAL n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients hypersensibles à la substance active chlorhydrate de tramadol, à d'autres analgésiques opioïdes ou à l'un des ingrédients de la formulation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- TRIDURAL^{MD} est contre-indiqué dans toute situation où les opioïdes sont contre-indiqués, incluant l'intoxication aiguë avec ce qui suit : l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques à action centrale, les opioïdes ou les médicaments psychotropes. TRIDURAL peut aggraver la dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire chez ces patients.
- Les patients atteints d'une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. une occlusion intestinale, un rétrécissement), ou de toute maladie ou atteinte du transit intestinal (p. ex. un iléus de n'importe quel type).
- Patients chez qui une chirurgie abdominale est soupçonnée (p. ex. une appendicite aiguë ou une pancréatite).
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère (clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min et/ou catégorie Child-Pugh C).
- Patients souffrant de douleurs légères qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques.
- Patients souffrant d'asthme aigu ou d'asthme bronchique grave, de troubles obstructifs des voies aériennes ou d'état de mal asthmatique.
- Patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, d'une hausse des taux de dioxyde de carbone dans le sang et de cœur pulmonaire.
- Patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs.
- Patients atteints d'une grave dépression du SNC, d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et d'un traumatisme crânien.
- Patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours suivant un tel traitement).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Limites d'utilisation

En raison des risques de dépendance aux opioïdes, d'abus et de mésusage, même lors de l'administration des doses recommandées, et en raison du plus grand risque de surdose et de décès que présente les préparations opioïdes à libération prolongée, il faut administrer TRIDURAL^{MD} seulement aux patients chez lesquels d'autres options thérapeutiques sont inefficaces ou intolérables (p. ex. les analgésiques non opioïdes), ou qui sont autrement inadéquates pour effectuer une gestion efficace de la douleur (p. ex. les opioïdes à libération immédiate) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mésusage

TRIDURAL présente des risques de dépendance, d'abus et de mésusage qui peuvent entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire TRIDURAL, il faut évaluer le risque individuel de chacun des patients, et tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler la survenue de ces comportements ou de ces affections (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). TRIDURAL doit être conservé de façon sécuritaire afin d'éviter le vol ou l'utilisation abusive.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital

L'utilisation de TRIDURAL peut causer une dépression respiratoire grave pouvant mettre la vie en danger ou être mortelle. Au moment d'initier TRIDURAL ou après avoir augmenté la dose de ce médicament, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler une dépression respiratoire éventuelle.

Administration

TRIDURAL doit être avalé entier; le fait d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les comprimés à libération prolongée TRIDURAL peut causer la libération rapide du médicament et l'absorption d'une dose potentiellement fatale de tramadol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose de TRIDURAL, surtout chez les enfants, peut causer une surdose fatale de tramadol (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION Élimination pour obtenir des instructions sur l'élimination adéquate).

Syndrome de sevrage néonatal associé des opioïdes

L'utilisation prolongée de TRIDURAL par la mère durant la grossesse peut causer un syndrome de sevrage des opioïdes chez le nouveau-né, qui peut être potentiellement mortel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

La co-ingestion d'alcool avec TRIDURAL peut occasionner une augmentation des concentrations plasmatiques et possiblement une surdose fatale de tramadol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les risques de l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), incluant l'alcool, peut mener à une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou même la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- **Réservez la prescription concomitante de TRIDURAL et de benzodiazépines ou autres dépresseurs du SNC aux patients pour qui les options de traitement alternatives sont inadéquates.**
- **Limitez la posologie et la durée au minimum nécessaire.**
- **Effectuez un suivi des patients pour tous signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.**

Généralités

Les patients doivent être avisés de ne pas donner des comprimés à libération prolongée TRIDURAL (chlorhydrate de tramadol) à une autre personne que celle pour qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. TRIDURAL doit être conservé de façon sécuritaire afin d'éviter le vol ou l'utilisation abusive.

TRIDURAL doit être prescrit seulement par des personnes compétentes en administration continue d'opioïdes puissants, en gestion de patients qui prennent des opioïdes puissants pour le traitement de la douleur, en détection et gestion de la dépression respiratoire ainsi qu'en utilisation d'antagonistes d'opioïdes.

Il faut avertir les patients qu'ils doivent éviter la consommation d'alcool pendant qu'ils prennent TRIDURAL, car le médicament augmente les risques d'effets indésirables graves, notamment la mort.

L'hyperalgésie qui ne répond pas à une augmentation supplémentaire de la dose de chlorhydrate de tramadol peut se produire, surtout lors de l'administration de doses élevées. Il peut être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de tramadol ou de prescrire un autre opioïde.

Dépendance, abus et mésusage

Comme tous les opioïdes, TRIDURAL est un médicament susceptible d'être utilisé de manière abusive ou de faire l'objet de mésusage, pouvant entraîner une surdose et provoquer la mort. Par conséquent, TRIDURAL doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Chez tous les patients, il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de dépendance à ces médicaments avant de leur en prescrire. Chez tous les patients qui reçoivent des opioïdes, il faut surveiller systématiquement les signes de mésusage et d'abus.

Une évaluation appropriée du patient, des pratiques de prescription adéquates, une réévaluation périodique du traitement ainsi qu'une exécution des ordonnances et une conservation adéquates sont des mesures appropriées qui aident à limiter l'abus des opioïdes.

Un programme de gestion des risques a été établi afin de soutenir l'utilisation efficace et sans danger de TRIDURAL. Les composantes considérées comme essentielles à ce programme de gestion des risques sont les suivantes :

- a) Engagement à ne pas souligner ou mettre en valeur la classification de TRIDURAL (c.-à-d., absence d'inscription dans une annexe de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances [LRCDas]) dans son 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 de TRIDURAL;
- c) Assurance que les activités de formation en soins de santé sur la prise en charge de la douleur avec TRIDURAL comprennent des renseignements équilibrés, fondés sur des données probantes et actuelles. Engagement à prendre les mesures raisonnables pour informer les professionnels de la santé qu'il existe de l'information pour le patient approuvée par Santé Canada sur les bienfaits et les risques, et s'assurer que cette information est facilement accessible de sources électroniques et/ou sur copies papier;

Une tenue soignée des dossiers de renseignements d'ordonnance, y compris des renseignements sur la quantité, la fréquence et les demandes de renouvellement est fortement recommandée.

Une attention particulière doit être accordée à l'utilisation d'opioïdes, comme TRIDURAL, chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool et de médicaments illicites ou prescrits. Toutefois, les préoccupations au sujet de l'abus, de la dépendance et du détournement ne doivent pas empêcher la gestion adéquate de la douleur.

De plus, l'abus des opioïdes peut survenir en l'absence de la véritable toxicomanie et se caractérise par une mauvaise utilisation à des fins non médicales, souvent en association avec d'autres substances psychoactives.

Le développement de la toxicomanie aux analgésiques opioïdes chez des patients en douleur pris en charge de façon appropriée a été rarement signalé. Toutefois, il n'y a pas de données disponibles pour établir la véritable incidence de la toxicomanie chez les patients souffrant de douleur chronique.

TRIDURAL doit être administré par voie orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être mâchés ou écrasés. Il faut s'attendre à ce que l'abus des formes posologiques orales mène à des conséquences indésirables graves, notamment la mort.

Ces pratiques entraîneront la libération non contrôlée de l'opioïde et posent un risque important à l'abuseur pouvant entraîner une surdose et la mort. Ce risque augmente avec l'abus concomitant d'alcool et d'autres substances. Avec l'abus parentéral, les excipients du comprimé peuvent laisser présager une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, ainsi qu'un risque accru d'endocardite et de lésion valvulaire cardiaque.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir les données animales dans la section relative à la toxicologie.

Cardiovasculaire

L'administration de chlorhydrate de tramadol peut causer une hypotension sévère chez les patients qui ont de la difficulté à maintenir une tension artérielle adéquate en raison d'une réduction du volume sanguin ou d'une administration concomitante de médicaments comme les phénothiazines et d'autres tranquillisants, les hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Chez ces patients, il faut surveiller les signes d'hypotension après l'initiation ou l'ajustement posologique de TRIDURAL.

L'utilisation de TRIDURAL chez les patients présentant un choc circulatoire doit être évitée, car elle peut causer une vasodilatation qui peut réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Dépendance/tolérance

Comme avec les autres opioïdes, l'administration répétée de TRIDURAL pourrait entraîner une tolérance et une dépendance physique, et il existe un risque de dépendance psychologique.

Ce médicament a été associé à un état de manque, à des conduites toxicophiles et à l'accoutumance. Des cas d'abus et de dépendance au tramadol ont été signalés. TRIDURAL ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une dépendance aux opioïdes. Le tramadol peut faire réapparaître la dépendance physique chez certains patients qui ont déjà été dépendants à d'autres opioïdes. La dépendance et l'abus, y compris les comportements toxicophiles et les démarches illicites pour obtenir le médicament ne sont pas limités aux patients qui ont des antécédents de dépendance aux opioïdes. Le traitement par TRIDURAL n'est pas recommandé chez les patients qui ont tendance à abuser des médicaments ou qui ont des antécédents de dépendance aux médicaments ou qui font un usage chronique abusif d'opioïdes.

La dépendance physique et la tolérance reflètent l'adaptation neurologique des récepteurs opioïdes à une exposition chronique à un opioïde, et sont séparées et distinctes de l'abus et de la toxicomanie. La tolérance et la dépendance physique peuvent également avoir lieu après une administration répétée d'opioïdes; elles ne constituent pas en soi une preuve d'un trouble de toxicomanie ou d'abus.

Syndrome de sevrage

Chez les patients qui suivent un traitement prolongé, il faut réduire progressivement la prise du médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour contrôler la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se produire après une interruption soudaine du traitement ou lors de l'administration d'un antagoniste d'opioïdes. Parmi les symptômes qui peuvent être associés à une interruption soudaine d'un analgésique opioïde, on compte les douleurs musculaires, la diarrhée, chair de poule, la perte d'appétit, la nausée, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, la douleur, les raideurs, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les symptômes des voies respiratoires supérieures, les palpitations, la fièvre inexplicable, la faiblesse, les bâillements et rarement, hallucinations (voir EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose).

TRIDURAL ne devrait pas être utilisé pour traiter les symptômes de sevrage aux opioïdes chez les patients dépendants aux opioïdes puisqu'il ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine, même s'il s'agit d'un agoniste opioïde.

Risque de surdosage

Les conséquences potentielles graves d'une surdose de TRIDURAL sont la dépression du système nerveux central, la dépression respiratoire et la mort. En traitant un surdosage, on devrait principalement se concentrer sur le maintien d'une ventilation suffisante ainsi que sur un traitement de soutien général (voir SURDOSAGE).

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

On ne devrait pas prendre TRIDURAL en doses plus élevées que celles qui sont recommandées par le médecin. La prescription judicieuse de tramadol est essentielle à l'utilisation sécuritaire de ce médicament. Avec les patients qui sont déprimés ou suicidaires, on devrait songer à l'utilisation d'analgésiques non narcotiques. On devrait mettre les patients en garde à propos de l'utilisation concomitante des produits à base de tramadol et de l'alcool en raison des effets additifs potentiellement graves sur le SNC de ces agents. En raison de ses effets déprimeurs ajoutés, le tramadol devrait être prescrit avec prudence chez les patients dont l'état de santé exige l'administration concomitante de sédatifs, de tranquillisants, de relaxants musculaires, d'antidépresseurs, ou d'autres déprimeurs du SNC. On devrait aviser les patients des effets déprimeurs additifs de ces associations.

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

TRIDURAL est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la gestion des troubles de toxicomanie. Son utilisation appropriée chez les personnes atteintes de dépendance à la drogue ou à l'alcool, soit active ou en rémission, est pour la prise en charge de la douleur nécessitant un analgésique opioïde.

Études de dissolution *in vitro* de l'interaction avec l'alcool

Des concentrations accrues d'éthanol ont entraîné une diminution du taux de libération des comprimés de TRIDURAL.

Endocrinien/métabolisme

Insuffisance surrénale : Des cas d'insuffisances surrénales ont été répertoriés lors d'utilisation d'opioïdes, le plus souvent suivant plus d'un mois d'utilisation. La présence de l'insuffisance surrénale peut inclure des signes et symptômes non spécifiques tels que: nausée, vomissement, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissement et basse pression sanguine. Si une insuffisance surrénale est suspectée, confirmez le diagnostic par des tests le plus tôt possible. Si l'insuffisance surrénale est diagnostiquée, traitez avec des doses physiologiques de substitution de corticostéroïdes. Sevrer le patient des opioïdes pour permettre à la fonction surrénale de récupérer et continuez le traitement aux corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de la fonction surrénale. D'autres opioïdes peuvent être essayés puisque certains cas ont rapporté l'usage de différents opioïdes sans récurrence d'insuffisance surrénale. Les données disponibles n'identifient pas un type d'opioïde spécifique pouvant être associé à l'insuffisance surrénale.

Hyponatrémie : L'hyponatrémie a très rarement été signalée lors de l'utilisation du tramadol. Elle se produit habituellement chez les patients prédisposés, notamment, les patients âgés et/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 du syndrome de sécrétion inappropriée d'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 TRIDURAL, il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'hyponatrémie chez les patients présentant des facteurs de risque.

Appareil digestif

Affections abdominales aiguës : Il a été démontré que le tramadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité intestinale. Tramadol peut nuire au diagnostic ou à l'évolution clinique des patients ayant des atteintes abdominales aiguës (voir CONTRE-INDICATIONS).

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère durant la grossesse peut causer des signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez les adultes, le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes peut être potentiellement mortel.

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un cycle de sommeil anormal, des cris aigus, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de gain de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes varient en fonction de l'opioïde particulier utilisé, de la durée de l'utilisation, du moment et de la quantité de la dernière dose reçue par la mère et de la capacité du nouveau-né à éliminer le produit.

L'utilisation de TRIDURAL est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Immunitaire

Réactions anaphylactoïdes : Des réactions anaphylactoïdes graves et rarement fatales ont été signalées chez des patients qui étaient traités par le tramadol. Lorsqu'elles se produisent, ces réactions ont tendance à survenir après la première dose. On a également relevé d'autres réactions allergiques, telles que : prurit, urticaire, bronchospasme, angio-œdème, nécrolyse épidermique toxique 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 TRIDURAL (voir CONTRE-INDICATIONS).

Neurologique

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : On doit administrer le chlorhydrate de tramadol avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, d'hypnosédatifs, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques à action centrale et autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter.

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente les risques de décès imputable à la drogue, lorsque comparées à l'usage seul d'analgésiques opioïdes. En raison des propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lors d'une utilisation concomitante avec un autre dépresseur du SNC et un analgésique opioïde (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, prescrivez les plus faibles dosages efficaces et la durée minimale d'utilisation en concomitance. Pour les patients recevant déjà un analgésique opioïde, prescrivez un dosage initial de benzodiazépine ou autre dépresseur du SNC plus bas qu'indiqué lors de l'absence d'opioïde et augmentez la posologie en fonction de la réponse clinique. Si un analgésique opioïde est initié alors que le patient est déjà sous traitement avec un benzodiazépine ou autre dépresseur du SNC, prescrivez un dosage initial d'opioïde plus bas et augmentez la posologie en fonction de la réponse clinique. Effectuez un suivi attentif des patients pour tous signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Avisez à la fois les patients et les soignants à propos des risques de dépression respiratoire et de sédation liés à la prise de TRIDURAL avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (incluant l'alcool et les drogues illicites). Avisez vos patients de ne pas conduire ou utiliser de machines lourdes avant que les effets de l'usage concomitant avec le benzodiazépine ou autre dépresseur du SNC n'aient été déterminés. Examinez les patients afin de dépister tout risque de trouble de toxicomanie, incluant l'abus et la mauvaise utilisation d'opioïde, afin de le mettre en garde contre le risque de surdose et de décès associé à l'utilisation de dépresseurs du SNC additionnels, incluant l'alcool et les drogues illicites (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il ne faut pas consommer d'alcool pendant la prise de TRIDURAL, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir CONTRE-INDICATIONS et REACTIONS INDÉSIRABLES, Sédation, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Une douleur intense antagonise les actions subjectives et respiratoires des analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Traumatisme crânien : Les effets de dépression respiratoire de tramadol et sa capacité à accroître la pression du liquide céphalorachidien peuvent augmenter considérablement en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée causée par un traumatisme. De plus, le tramadol peut occasionner de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui peuvent nuire à l'évolution clinique des patients atteints de traumatismes crâniens. Chez ces patients, le chlorhydrate de tramadol doit être utilisé de façon extrêmement prudente et seulement si le médicament est jugé essentiel (voir CONTRE-INDICATIONS).

Risque de crises convulsives : Des crises convulsives ont été rapportées chez des patients recevant du chlorhydrate de tramadol à des doses comprises dans l'intervalle posologique recommandé. Les cas signalés spontanément dans le cadre de la surveillance post-commercialisation indiquent que le risque de crises convulsives est accru lorsque les doses de tramadol dépassent l'intervalle posologique recommandé. L'usage concomitant de chlorhydrate de tramadol accroît le risque de crises convulsives chez les patients prenant :

- des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (antidépresseurs ISRS ou anorexigènes);
- des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN);
- des antidépresseurs tricycliques (ATC) et autres composés tricycliques (p. ex. cyclobenzaprine, prométhazine, etc.); ou
- d'autres opioïdes.

L'administration de tramadol peut augmenter le risque de crises convulsives chez les patients prenant :

- des inhibiteurs de la MAO (voir CONTRE-INDICATIONS);
- des antipsychotiques;
- des neuroleptiques; ou
- d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif (comme le bupropion, la mirtazapine et le tétrahydrocannabinol).

Le risque de convulsions peut aussi augmenter chez les patients atteints d'épilepsie ou ayant des antécédents de crises convulsives ou en présence d'un risque connu de crises convulsives (tel que traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage d'alcool et de drogues, infections du SNC). L'administration de naloxone en cas de surdosage de tramadol peut accroître le risque de crises convulsives.

Syndrome sérotoninergique : L'administration concomitante de TRIDURAL et de drogues sérotoninergiques (p.ex. antidépresseurs, médicaments contre la migraine) pourrait causer un syndrome rare, mais potentiellement mortel. Si de tels cas (caractérisés par des groupes de symptômes tels que l'hypothermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité neurovégétative possiblement accompagnée de rapides fluctuations des signes vitaux, la modification de l'état mental incluant la confusion, l'irritabilité, une grande agitation conduisant vers le délire ou un coma et/ou des symptômes gastro-intestinaux tels que la nausée, des vomissements ou la diarrhée) se produisaient, le professionnel de la santé devrait déterminer si le traitement avec TRIDURAL et/ou le médicament sérotoninergique devrait être interrompu et un traitement symptomatique de support devrait être initié. TRIDURAL ne devrait pas être utilisé en combinaison avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de sérotonine (tels que L-tryptophane, oxitriptan) et devrait être utilisé avec prudence lorsqu'en combinaison avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricyclique, lithium, tramadol, millepertuis) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations périopératoires

L'administration de TRIDURAL n'est pas recommandée à titre d'analgésique préopératoire ou suivant la délivrance chez les mères qui allaitent leur enfant parce que l'innocuité du médicament n'a pas été étudiée chez les nouveau-nés et les nourrissons.

Troubles psychomoteurs

TRIDURAL peut diminuer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires pour mener des activités potentiellement dangereuses, comme conduire une automobile ou manipuler des machines. Il faut aviser les patients en conséquence. Il faut également aviser les patients au sujet des effets combinés du chlorhydrate de tramadol et d'autres dépresseurs du SNC, ce qui comprend d'autres opioïdes, la phénothiazine, les hypnotiques, et l'alcool.

Appareil respiratoire

Dépression respiratoire : Il a été signalé que l'utilisation d'opioïdes peut causer une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou fatale, même si le médicament est utilisé selon les indications. Si la dépression respiratoire causée par l'utilisation d'opioïdes n'est pas immédiatement reconnue et traitée, elle peut causer un arrêt respiratoire et le décès. La gestion de la dépression respiratoire peut inclure la surveillance étroite, les mesures de soutien, ainsi que l'utilisation d'antagonistes d'opioïdes, en fonction de l'état clinique du patient. Le tramadol doit être utilisé avec grande prudence chez les patients dont la réserve inspiratoire est très faible, ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir CONTRE-INDICATIONS).

Bien que la dépression respiratoire grave, mettant la vie en danger ou mortelle, puisse se produire à tout moment durant l'utilisation de TRIDURAL, le risque est le plus élevé en début de traitement ou après une augmentation de dose. Chez ces patients, il faut surveiller attentivement les signes de dépression respiratoire au début du traitement par TRIDURAL et lors des augmentations de dose.

Une dépression respiratoire mettant la vie en danger est plus susceptible de se produire chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis, en raison de changements possibles de la pharmacocinétique ou de la clairance, ce qui n'est pas le cas chez les patients plus jeunes et en meilleure santé.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'ajuster la dose et la posologie de TRIDURAL. Le fait de surestimer la dose de TRIDURAL lors de la substitution d'un autre produit opioïde peut causer une surdose fatale dès la première administration. Pour ces patients, il faut envisager l'utilisation d'analgésiques non opioïdes, si les circonstances le permettent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes vulnérables, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Métabolisme ultrarapide du cytochrome (CYP) P450 2D6 : Certaines personnes peuvent être des métaboliseurs ultra-rapides via le CYP2D6. Ces personnes convertissent le tramadol plus rapidement que d'autres en son métabolite opioïde plus puissant, le O-déméthyl-tramadol (M1). Cette conversion rapide peut créer des effets secondaires, semblables à ceux des opioïdes, plus intenses que prévu, notamment, une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital (voir Populations particulières, Femmes qui allaitent; 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 et atteintes particulières, Race).

Utilisation chez les patients atteints de pneumopathie chronique : Il faut surveiller les signes de dépression respiratoire chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire et chez les patients dont la réserve inspiratoire est très faible, ou souffrant d'hypoxie, d'hypercapnie ou de dépression respiratoire préexistante, surtout au début du traitement et lors de l'ajustement posologique de TRIDURAL. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de TRIDURAL peuvent réduire la fonction respiratoire jusqu'à provoquer l'apnée. Chez ces patients, il faut envisager l'option des analgésiques non opioïdes, si possible. L'utilisation de TRIDURAL est contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme

aigu ou d'asthme bronchique grave, de troubles obstructifs des voies aériennes et d'état de mal asthmatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Fonction sexuelle/Reproduction

L'utilisation à long terme d'opioïdes peut être associée à une baisse du niveau d'hormones sexuelles et des symptômes tels qu'une basse libido, une dysfonction érectile ou l'infertilité (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Populations particulières

Groupes vulnérables : Le tramadol doit être administré avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool et de médicaments et en doses réduites aux patients affaiblis et aux patients atteints d'affaiblissement grave de la fonction pulmonaire, de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdisme, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement de l'urètre.

Utilisation chez les patients diabétiques : Le tramadol peut induire une hypoglycémie. Par conséquent, TRIDURAL doit être administré avec prudence aux patients diabétiques.

Utilisation avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (ISRS) : L'utilisation concomitante de produits à base de tramadol avec des ISRS ou des IRSN accroît le risque d'événements indésirables, y compris de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de crises convulsives et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Femmes enceintes : Il n'existe pas d'études contrôlées et adéquates chez les femmes enceintes. TRIDURAL traverse la barrière placentaire et ne devrait être administré aux femmes enceintes que si, selon le jugement du médecin, les bénéfices potentiels surpassent les risques envers le fœtus.

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes).

Des cas de crises convulsives néonatales, de syndrome de sevrage néonatal, de mort fœtale et de mortinatalité ont été signalés avec le tramadol lors de la période de post-commercialisation. On ignore l'effet du tramadol, s'il en est, sur la croissance, le développement et la maturation fonctionnelle de l'enfant.

Travail, accouchement et femmes qui allaitent : Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, TRIDURAL ne devrait être administré que si, selon le jugement du médecin, les bénéfices potentiels surpassent les risques. Une dépression respiratoire peut survenir chez le nourrisson si les opioïdes sont administrés pendant le travail. La naloxone, un médicament qui contrecarre les effets des opioïdes, devrait être facilement accessible.

Pédiatrie (< 18 ans) : La sécurité et l'efficacité de TRIDURAL n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'utilisation de TRIDURAL n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée et de commencer généralement en bas de l'intervalle posologique et en titrant lentement, ce qui prend en compte la fréquence plus élevée de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et atteintes particulières, Gériatrie).

La demi-vie d'élimination du tramadol peut être prolongée chez les patients âgés de plus de 75 ans, ce qui accroît le risque d'événements indésirables.

TRIDURAL doit également être administré avec prudence chez les patients âgés en raison du risque de perte de conscience et de chute.

Lors d'essais cliniques, on a administré TRIDURAL à 1 013 patients âgés de 65 ans et plus. Parmi ceux-ci, 89 patients étaient âgés de 75 ans et plus. L'incidence des effets indésirables était comparable entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes (< 65 ans), à l'exception de la constipation, qui survenait plus fréquemment chez les patients âgés. On doit faire preuve de prudence lors de l'administration de TRIDURAL à des patients âgés de plus de 75 ans (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Le métabolisme du tramadol et du M1 est réduit chez les patients atteints d'une cirrhose avancée du foie, résultant en une plus grande aire sous la courbe concentration-temps pour le tramadol et des demi-vies d'élimination plus longues pour le tramadol et le M1 (13 heures pour le tramadol et 19 heures pour le M1). TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Patients atteints d'insuffisance rénale : Une dysfonction rénale entraîne une diminution du taux et de l'ampleur de l'excrétion du tramadol et de son métabolite actif, le M1. TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. La quantité totale de tramadol et de M1 retirée durant une dialyse de quatre heures est inférieure à 7 % de la dose administrée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables des comprimés à libération prolongée TRIDURAL^{MD} (chlorhydrate de tramadol) sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent un prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de produits pharmaceutiques. Parmi les dangers que présentent les opioïdes, on note la dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central, et plus rarement, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, l'état de choc et l'arrêt cardiaque.

Les effets indésirables les plus couramment constatés avec TRIDURAL sont la constipation, la nausée, des vomissements, des étourdissements, la céphalée, la somnolence et le prurit.

Effets indésirables du médicament dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il se peut que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

TRIDURAL a été administré à un total de 2 707 sujets (2 406 patients et 301 volontaires sains) lors d'études cliniques, y compris quatre études à répartition aléatoire en double insu (traitement \geq 12 semaines) et deux études en mode ouverte à long terme (traitement allant jusqu'à 12 mois) chez des patients présentant une douleur modérée à sévère due à une gonarthrose. Au total, 1 901 patients ont reçu TRIDURAL au cours d'études d'une durée de 12 semaines; 493 patients ont reçu le médicament pendant six mois; et 243 patients ont reçu le médicament pendant 12 mois. Quelque 1 013 patients étaient âgés de 65 ans et plus et parmi ces derniers, 89 patients étaient âgés de 75 ans et plus. Le tableau 1 offre un résumé de tous les événements indésirables survenus dans une proportion de 1 % ou plus, que les investigateurs considèrent ou non qu'ils aient été liés à la prise du médicament à l'étude.

Tableau 1. Pourcentage de patients chez qui les événements indésirables sont survenus dans une proportion de 1% ou plus lors de trois études contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines (MDT3-002, MDT3-003 et MDT3-005)

Événements indésirables	TRIDURAL			Placebo	
	100 mg N = 216	200 mg N = 311	300 mg N = 530	Total N = 1095	N = 668
Tout événement indésirable lié au traitement	125 (57.9%)	184 (59.2%)	302 (57.0%)	690 (63.0%)	338 (50.6%)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe					
Vertige	3 (1.4%)	3 (1.0%)	8 (1.5%)	27 (2.5%)	3 (0.4%)
Troubles digestifs					
Douleur abdominale	2 (0.9%)	5 (1.6%)	8 (1.5%)	17 (1.6%)	7 (1.0%)
Douleur abdominale supérieur	3 (1.4%)	4 (1.3%)	9 (1.7%)	18 (1.6%)	4 (0.6%)
Constipation	21 (9.7%)	38 (12.2%)	53 (10.0%)	143 (13.1%)	27 (4.0%)
Diarrhée	6 (2.8%)	1 (0.3%)	10 (1.9%)	21 (1.9%)	20 (3.0%)
Sécheresse de la bouche	7 (3.2%)	17 (5.5%)	7 (1.3%)	38 (3.5%)	8 (1.2%)
Dyspepsie	3 (1.4%)	6 (1.9%)	4 (0.8%)	13 (1.2%)	7 (1.0%)
Nausées	29 (13.4%)	50 (16.1%)	88 (16.6%)	202 (18.4%)	39 (5.8%)
Vomissements	8 (3.7%)	19 (6.1%)	36 (6.8%)	71 (6.5%)	6 (0.9%)
Troubles généraux et troubles au point d'administration					
Fatigue	6 (2.8%)	10 (3.2%)	9 (1.7%)	29 (2.6%)	6 (0.9%)
Exacerbation de la douleur	6 (2.8%)	3 (1.0%)	6 (1.1%)	18 (1.6%)	16 (2.4%)
Faiblesse	3 (1.4%)	5 (1.6%)	4 (0.8%)	12 (1.1%)	1 (0.1%)
Infections et infestations					
Influenza	2 (0.9%)	1 (0.3%)	8 (1.5%)	11 (1.0%)	3 (0.4%)
Nasopharyngite	4 (1.9%)	7 (2.3%)	7 (1.3%)	20 (1.8%)	18 (2.7%)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (1.4%)	5 (1.6%)	6 (1.1%)	16 (1.5%)	17 (2.5%)
Infection des voies urinaires	2 (0.9%)	3 (1.0%)	6 (1.1%)	12 (1.1%)	10 (1.5%)
Examens					
Perte de poids	1 (0.5%)	5 (1.6%)	11 (2.1%)	20 (1.8%)	1 (0.1%)
Troubles métaboliques et nutritionnels					
Anorexie	5 (2.3%)	4 (1.3%)	11 (2.1%)	27 (2.5%)	2 (0.3%)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif					
Arthralgie	2 (0.9%)	3 (1.0%)	8 (1.5%)	15 (1.4%)	14 (2.1%)
Troubles du système nerveux					
Étourdissements	18 (8.3%)	31 (10.0%)	59 (11.1%)	119 (10.9%)	21 (3.1%)
Céphalées	13 (6.0%)	18 (5.8%)	26 (4.9%)	64 (5.8%)	43 (6.4%)
Somnolence	12 (5.6%)	23 (7.4%)	26 (4.9%)	82 (7.5%)	13 (1.9%)
Tremblements	1 (0.5%)	3 (1.0%)	6 (1.1%)	11 (1.0%)	1 (0.1%)
Troubles psychiatriques					
Anxiété	1 (0.5%)	6 (1.9%)	4 (0.8%)	11 (1.0%)	1 (0.1%)
Insomnie	3 (1.4%)	9 (2.9%)	11 (2.1%)	25 (2.3%)	8 (1.2%)
Troubles cutanés et sous-cutanés					
Prurit	11 (5.1%)	16 (5.1%)	23 (4.3%)	60 (5.5%)	7 (1.0%)
Accroissement de la transpiration	1 (0.5%)	10 (3.2%)	16 (3.0%)	38 (3.5%)	6 (0.9%)
Troubles vasculaires					
Bouffées de chaleur	1 (0.5%)	3 (1.0%)	7 (1.3%)	12 (1.1%)	1 (0.1%)

* En raison d'une différence de méthodologie pour l'étude MDT3-005, seuls les résultats de la phase de l'étude en double insu sont présentés et les données des résultats proportionnels à la dose sont fournies uniquement pour la période d'entretien.

La plupart des patients ayant rapporté les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$) ont indiqué que ces derniers étaient d'intensité légère à modérée. Moins de 3 % des événements indésirables ont été qualifiés de sévères. La plupart des événements indésirables sont apparus au cours des deux premières semaines de traitement.

Sédation : La sédation est un effet secondaire commun des analgésiques opioïdes, surtout chez les personnes qui n'ont jamais pris d'opioïdes. La sédation peut également se produire en partie, car les patients se remettent souvent d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes dans les trois à cinq jours, et si la sédation n'est pas sévère, ils n'auront besoin d'aucun traitement, sauf d'être rassurés. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, il faut réduire la dose de l'opioïde et étudier les autres causes possibles. Parmi ces causes, on compte notamment : des médicaments concomitants déprimeurs du SNC, un dysfonctionnement hépatique ou rénal, des métastases cérébrales, une hypercalcémie et une insuffisance respiratoire. Si la dose doit être réduite, il est possible de l'augmenter de nouveau après trois ou quatre jours, s'il est évident que la douleur n'est pas contrôlée de façon efficace. Les étourdissements et le déséquilibre peuvent être des résultats de l'hypotension orthostatique, surtout chez les patients âgés ou affaiblis, et ce malaise peut être soulagé si le patient s'allonge.

Nausées et des vomissements : La nausée est un effet secondaire commun en début de traitement par des analgésiques opioïdes, et on présume qu'elle se produit en raison de l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, de la stimulation de l'appareil vestibulaire et du ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence de la nausée diminue après un traitement continu aux analgésiques opioïdes. Lors de l'établissement du traitement aux opioïdes pour traiter la douleur chronique, il faut envisager d'inclure un antiémétique à la prescription habituelle. Chez les patients atteints de cancer, il faut étudier d'autres causes possibles de la nausée, notamment, la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus solaire et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétisantes. La nausée persistante qui ne se soigne pas par la réduction de la dose peut être causée par une stase gastrique d'origine opioïde, et peut être accompagnée d'autres symptômes, notamment, l'anorexie, la satiété précoce, des vomissements et la lourdeur abdominale. Ces symptômes peuvent être soulagés au moyen d'un traitement chronique aux stimulants de la motilité gastro-intestinale.

Constipation : Presque tous les patients souffrent de constipation lorsqu'ils prennent des opioïdes de façon continue. Chez certains patients, surtout les patients âgés ou alités, un fécalome peut se produire. Il est essentiel de conseiller les patients à ce sujet et d'instituer un régime approprié de la fonction intestinale, dès le début d'un traitement prolongé aux opioïdes. Il faut employer des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et d'autres mesures appropriées, selon le cas. Puisque le fécalome peut se présenter comme une fausse diarrhée, il faut exclure la présence de constipation chez les patients qui suivent un traitement aux opioïdes, avant d'entamer le traitement contre la diarrhée.

Les effets indésirables suivants se produisent moins fréquemment ($< 1\%$) lors de la prise d'analgésiques opioïdes et comprennent ceux signalés lors des essais cliniques avec TRIDURAL, qu'ils soient ou non liés au chlorhydrate de tramadol.

Troubles sanguins et lymphatiques : anémie, lymphadénopathie, thrombopénie.

Cardiovasculaire : infarctus aigu du myocarde, angine de poitrine, angine instable, fibrillation auriculaire, bradycardie, troubles cardiovasculaires, palpitations, tachycardie sinusale, tachycardie.

Dermatologique : acné, sueurs froides, contusion, dermatite allergique, dermatite de contact, dermatite, aggravation de la dermatite, dermatose, peau sèche, exacerbation de l'eczéma, eczéma, érythème, hyperkératose, ongle incarné, sueurs nocturnes, pâleur, piloérection, prurigo, prurit généralisé, éruption, éruption prurigineuse, rosacée, ulcère cutané, urticaire.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : bouchon de cérumen, congestion des oreilles, inconfort dans les oreilles, douleur aux oreilles, labyrinthite, acouphène.

Troubles endocriniens : hypothyroïdie.

Troubles oculaires : cataracte, sécheresse oculaire, douleur oculaire, trouble des paupières, accroissement du larmoiement, photopsie, hémorragie de la sclérotique, vision trouble, perturbation visuelle.

Appareil digestif : inconfort abdominal, distension abdominale, douleur abdominale basse, sensibilité abdominale, modification des habitudes de défécation, aggravation de la constipation, diverticulite, aggravation de la dyspepsie, dysphagie, fécalome, décoloration des selles, flatulence, empoisonnement alimentaire, irritation gastrique, gastrite, hémorragie gastro-intestinale, irritation gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, hoquet, bouton sur la lèvre, selles molles, aggravation de la pancréatite, hémorragie rectale, prolapsus rectal, haut-le-cœur, occlusion de l'intestin grêle, maux de dent.

Généralités et SNC : asthénie, douleur thoracique, oppression thoracique, chute, sensation d'être anormal, sensation de froid, inflammation localisée, inflammation, état pseudo-grippal, léthargie, malaise, masse, œdème périphérique, douleur, raideurs, soif, ataxie, sensation de brûlure, trouble de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, démarche anormale, aggravation de la céphalée, hypoesthésie, altération de l'état mental, migraine, névralgie, paresthésie, sédation, douleur aux sinus, syndrome d'apnée du sommeil, syncope.

Génito-urinaire : calcul rénal, miction difficile, dysurie, hématurie, miction impérieuse, nycturie, insuffisance rénale, douleur rénale, pollakiurie, retard mictionnel, incontinence urinaire, rétention urinaire.

Troubles hépatobiliaires : troubles du tractus biliaire, lithiase biliaire.

Troubles immunitaires : hypersensibilité, allergies saisonnières.

Infections et infestations : abcès sur un membre, cystite, bronchite, otite, érysipèle, infection fongique aux pieds, infection fongique, gastro-entérite, gastro-entérite virale, infection gastro-intestinale, infection à *Helicobacter*, herpès simplex, herpès zoster, laryngite aiguë, infection fongique des ongles, otite externe, otite moyenne, otite moyenne séreuse, pharyngite,

infection viral des voies respiratoires, sinusite, orgelet, abcès dentaire, infection dentaire, trachéite, vaginite fongique, infection virale, infection d'une plaie.

Traumatisme, empoisonnement et complications à la suite d'une intervention : abrasion, morsure d'arthropode, blessure au dos, ampoule, commotion cérébrale, traumatisme oculaire, traumatisme au visage, fracture de la main, blessure à la tête, foulure d'une articulation, lacération, traumatisme ligamentaire, blessure à un membre, traumatisme musculaire, claquage musculaire, blessure au cou, complications à une plaie postopératoire, traumatisme des tissus mous, traumatisme tendineux, fracture du poignet.

Examens de laboratoire : diminution du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, diminution du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux d'amylase sanguine, augmentation du taux de calcium sanguin, augmentation du taux de cholestérol sanguin, augmentation du taux de créatinine sanguine, glycémie anormale, augmentation du taux de glycémie, présence de sang dans les selles, potassium sanguin anormal, augmentation de la tension artérielle, augmentation du taux d'urée sanguine, augmentation de la température corporelle, murmure cardiaque, augmentation du taux de protéines c-réactives, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, diminution du taux d'hématocrite, augmentation du taux d'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine, augmentation du taux d'hémoglobine, augmentation du taux de lipoprotéines de faible densité, augmentation de la numération lymphocytaire, mammographie anormale, diminution du volume plaquettaire moyen, diminution de la numération des neutrophiles, diminution du taux de protéines totales, diminution de la numération érythrocytaire, augmentation de la numération érythrocytaire, augmentation du taux de sédimentation des érythrocytes, augmentation de l'indice de distribution érythrocytaire, augmentation de la numération leucocytaire.

Troubles métaboliques et nutritionnels : diminution de l'appétit, déshydratation, diabète sucré, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hypokaliémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : trouble dorsal, dorsalgie, douleur osseuse, éperon osseux, bursite, ganglion, douleur à l'aîne, crépitation articulaire, trouble articulaire, raideur articulaire, gonflement articulaire, crampes musculaires, spasmes musculaires, inconfort musculosquelettique, raideur musculosquelettique, myalgie, douleur au cou, raideur du cou, aggravation de l'arthrose, ostéopénie, ostéoporose, douleur dans les membres, fasciite plantaire, polyarthralgie, polyarthrite rhumatoïde, arthralgie de l'articulation temporo-mandibulaire, tendinite.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : tumeur bénigne du sein, cancer invasif du sein, cancer du sein, tumeur thyroïdienne, fibromes utérins.

Troubles psychiatriques : comportement anormal, agitation, trouble bipolaire, confusion, dépression, trouble émotionnel, humeur euphorique, indifférence, irritabilité, diminution de la libido, nervosité, trouble du sommeil.

Troubles du système reproducteur et des seins : dysménorrhée, dysfonction érectile, prurit génital féminin, ménométrorragie, prostatite, dysfonction sexuelle, kyste vaginal, écoulement vaginal.

Respiratoire : aggravation de l'asthme, asthme, douleur de la paroi thoracique, toux, crépitation pulmonaire, sécheresse de la gorge, dyspnée, épistaxis, congestion nasale, œdème nasal, douleur pharyngolaryngée, toux productive, rhinite allergique, rhinite, rhinorrhée, râles continus, congestion des sinus, douleur aux sinus, irritation de la gorge.

Interventions chirurgicales et médicales : remplacement de stimulateur cardiaque, polypectomie du côlon, intervention d'endodontie, opération au pied, cure des hernies, excision de lésion, excision de tumeur.

Troubles vasculaires : anévrisme de l'aorte, thrombose veineuse profonde, bouffées vasomotrices, hématome, aggravation des bouffées de chaleur, aggravation de l'hypertension, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, mauvaise circulation périphérique, insuffisance vasculaire, hémorragie d'une plaie.

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

Au cours des essais cliniques où l'on a noté des anomalies cliniques (n = 106), on a signalé les anomalies suivantes : augmentation du taux de sédimentation (0,7 %), anomalies du glucose (0,5 %), augmentation du taux de GGT (gamma glutamyl transpeptidase) (0,4 %).

Les anomalies suivantes ont été rapportées chez 0,2 % des patients : anomalies du cholestérol, augmentation de la LDH (déshydrogénase lactique), augmentation du taux d'acide urique, diminution du taux d'hémoglobine, diminution de la numération érythrocytaire.

On a signalé les anomalies suivantes chez < 0,1 % des patients : diminution du taux d'hématocrite, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux d'urée, anomalie des tests de fonction hépatique.

Les anomalies suivantes n'ont été signalées qu'à une seule occasion : diminution du taux d'alanine aminotransférase, diminution du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux d'amylase, augmentation du taux de bilirubine, augmentation du taux de calcium, augmentation du taux de créatinine, anomalie du potassium, augmentation du taux de protéines c-réactives, augmentation du taux d'hématocrite, augmentation du taux d'hémoglobine, augmentation du taux de lipoprotéines de faible densité, diminution de la numération lymphocytaire, diminution du volume plaquettaire moyen, diminution de la numération des neutrophiles, diminution de la numération plaquettaire, diminution du taux de protéines totales, augmentation de la numération érythrocytaire, augmentation de l'indice de distribution érythrocytaire, augmentation de la numération leucocytaire.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les événements indésirables qui ont été signalés avec l'utilisation de produits à base de tramadol incluent : réactions allergiques (notamment anaphylaxie, œdème de Quincke et urticaire), bradycardie, convulsions, pharmacodépendance, sevrage du médicament (notamment agitation, anxiété, symptômes gastro-intestinaux, hyperkinésie, insomnie, nervosité, tremblements),

hyperactivité, hypoactivité, hypotension, perte de conscience, hyponatrémie et dépression respiratoire. D'autres événements indésirables qui ont été signalés avec l'utilisation de produits à base de tramadol et pour lesquels une association causale n'a pas été déterminée comprennent : difficulté à se concentrer, hépatite, insuffisance hépatique, œdème pulmonaire, syndrome de Stevens-Johnson et tendances suicidaires.

Des cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients recevant du tramadol, principalement chez des patients présentant des facteurs de risque qui les prédisposent à l'hypoglycémie, notamment le diabète, l'âge avancé et l'insuffisance rénale. Le tramadol devrait être prescrit avec prudence chez les patients diabétiques. Une vérification plus fréquente de la glycémie pourrait être appropriée.

Le syndrome sérotoninergique (dont les symptômes peuvent comprendre : changement d'état mental, hypertonie, hyperreflexie, fièvre, frissons, tremblements, agitation, clonus spontané, clonus inductible ou oculaire, diaphorèse, crises convulsives et coma) a été signalé avec le tramadol lorsqu'il était utilisé de façon concomitante avec d'autres agents sérotoninergiques comme les ISRS, les IRSN, les IMAO, les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine. L'arrêt du traitement par le médicament sérotoninergique entraîne généralement une amélioration rapide de l'état du patient; le traitement varie selon le type et la gravité des symptômes.

Déficience en androgènes : L'utilisation chronique d'opioïdes peut influencer l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, conduisant à une déficience en androgènes qui pourrait se manifester par une baisse de libido, l'impotence, la dysfonction érectile, l'aménorrhée ou l'infertilité. Le lien causal des opioïdes au sein du syndrome clinique de l'hypogonadisme demeure inconnu puisque les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques de même que ceux liés au mode de vie pouvant influencer les taux d'hormones gonadiques n'ont pas été adéquatement contrôlés lors des études cliniques conduites à ce jour. Les patients manifestant des symptômes de déficience en androgènes devraient se soumettre à une évaluation en laboratoire.

Symptômes de sevrage : Des symptômes de sevrage peuvent survenir si le tramadol est arrêté brusquement. Ces symptômes peuvent inclure : anxiété, transpiration, insomnie, raideurs, douleur, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes des voies respiratoires supérieures, piloérection et rarement, hallucinations. D'autres symptômes ont été notés moins fréquemment après l'arrêt du chlorhydrate de tramadol, notamment : attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies.

On a étudié les symptômes de sevrage chez 325 patients, 3 et 7 jours suivant l'arrêt du traitement par TRIDURAL. La plupart des symptômes étaient d'intensité légère à modérée. L'apparition des symptômes de sevrage post-traitement avait plus souvent lieu au cours des trois premiers jours après l'arrêt du traitement. Moins de 1 % des patients traités par TRIDURAL ont présenté des symptômes correspondant aux critères de diagnostic de sevrage d'opioïdes du DSM-IV.

L'expérience clinique suggère qu'on peut éviter les signes et les symptômes de sevrage en diminuant progressivement la dose administrée en vue de la cessation du traitement par le tramadol.

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 induire son propre métabolisme chez l'être humain, les concentrations plasmatiques maximales observées après l'administration de doses orales multiples étant plus élevées 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.

L'administration concomitante de chlorhydrate de tramadol et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, une affection qui peut mettre la vie en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions avec les benzodiazépines et les dépresseurs du système nerveux central (SNC) :

En raison de l'effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines et autres dépresseurs du SNC (p.ex. d'autres opioïdes, hypnosédatifs, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et tous bêtabloquants, augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma ou de mort.

Réservez la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les traitements alternatifs sont inadéquats. Limitez la posologie et la durée au minimum requis. Effectuez un suivi attentif des patients pour tous signes de dépression respiratoire et de sédation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) et Troubles psychomoteurs). Il ne faut pas consommer d'alcool pendant la prise TRIDURAL, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux.

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la MAO : Le tramadol est contre-indiqué chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la MAO ou qui les ont utilisés au cours des 14 jours précédents (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Médicaments qui abaissent le seuil des crises convulsives : Le tramadol peut augmenter le potentiel pour les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques (ATC), les antipsychotiques et autres médicaments abaissant le seuil des crises convulsives (comme le bupropion, la mirtazapine et le tétrahydrocannabinol), à causer des convulsions (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Utilisation avec la carbamazépine : Les patients prenant de la carbamazépine, un inducteur du CYP3A4, peuvent expérimenter une réduction significative de l'effet analgésique. Comme la carbamazépine accélère le métabolisme du tramadol et que le tramadol est associé à un risque de crises convulsives, l'administration concomitante de TRIDURAL et de carbamazépine n'est pas recommandée.

Utilisation avec la quinidine : Le tramadol est métabolisé en M1 par le CYP2D6. Or, la quinidine étant un inhibiteur sélectif de cette isoenzyme, l'administration concomitante de quinidine et de produits à base de 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 médicamenteuses *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que le tramadol n'influence aucunement le métabolisme de la quinidine.

Utilisation avec des inhibiteurs du CYP2D6 : Les résultats d'études d'interactions médicamenteuses *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent qu'une administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6, comme la fluoxétine, la paroxétine et l'amitriptyline, peut inhiber dans une certaine mesure le métabolisme du tramadol.

Inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 : L'administration d'inhibiteurs du CYP3A4, comme le kétoconazole et l'érythromycine, ou d'inducteurs comme la rifampine et le millepertuis (St. John's Wort), peut affecter le métabolisme du tramadol, menant à une exposition altérée au tramadol.

Utilisation avec la cimétidine : L'administration concomitante de comprimés de tramadol à libération immédiate et de cimétidine n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique du tramadol. On ne recommande aucun changement de schéma posologique lors de la coadministration de TRIDURAL avec de la cimétidine.

Inhibiteurs de la protéase, p. ex., le ritonavir : Le ritonavir en coadministration peut augmenter la concentration sérique du tramadol, entraînant une toxicité au tramadol.

Utilisation avec la digoxine : De rares cas de toxicité digitalique ont été signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation du tramadol.

Utilisation avec des composés apparentés à la warfarine : On a signalé de rares cas d'altération des effets de la warfarine, y compris l'augmentation du temps de prothrombine, dans le cadre de la surveillance post-commercialisation du tramadol.

Bien que de tels changements aient généralement été de signification clinique limitée pour le tramadol, une évaluation périodique du temps de prothrombine devrait être effectuée lorsque les comprimés de TRIDURAL et les composés apparentés à la warfarine sont coadministrés.

Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ : La surveillance post-commercialisation du tramadol a montré que les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex. ondansétron, granisétron, dolasétron) avaient une interaction antagoniste avec le tramadol, laquelle pourrait diminuer/atténuer l'effet de ce dernier.

Interactions médicament-aliment

La coadministration avec de la nourriture n'a pas modifié de manière significative l'exposition globale au tramadol, mais il y a eu augmentation des concentrations plasmatiques maximales. En présence d'aliments, la disponibilité et les propriétés de libération contrôlée des comprimés de TRIDURAL se sont maintenues sans preuve de libération massive. TRIDURAL a été administré avant ou pendant le petit-déjeuner lors de tous les essais cliniques.

Interactions médicament-herbe médicinale

Des interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Des interactions avec les analyses en laboratoire n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur le style de vie

L'utilisation concomitante d'alcool doit être évitée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et la case Mises en garde et précautions importantes).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il faut administrer TRIDURAL^{MD} seulement aux patients chez lesquels d'autres options thérapeutiques sont inefficaces ou non tolérées (p. ex. les analgésiques non opioïdes) ou qui sont autrement inadéquates pour effectuer une gestion efficace de la douleur (p. ex. les opioïdes à libération immédiate).

TRIDURAL doit être avalé entier; le fait d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les comprimés à libération prolongée TRIDURAL peut causer la libération rapide du médicament et l'absorption d'une dose potentiellement fatale de tramadol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Considérations posologiques

En raison de différences possibles dans les propriétés pharmacocinétiques, les comprimés de TRIDURAL ne sont pas interchangeables avec d'autres produits contenant du tramadol.

On ne doit pas excéder la dose quotidienne maximale recommandée de TRIDURAL.

TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

On doit éviter d'administrer en concomitance les comprimés de TRIDURAL avec d'autres médicaments contenant du tramadol.

Une bonne prise en charge de la douleur dicte qu'on individualise la dose analgésique et qu'on administre au patient la plus faible dose efficace en fonction de ses besoins. Les études menées sur des produits à base de tramadol auprès d'adultes ont démontré que le fait d'instaurer le traitement à la dose efficace la plus faible, pour ensuite la rajuster à la hausse, entraînait moins d'abandons de traitement et améliorait la tolérabilité du médicament.

Les comprimés à libération prolongée TRIDURAL doivent être administrés une fois par jour, au moment du petit-déjeuner. Les comprimés doivent être avalés entiers avec du liquide.

Les comprimés de TRIDURAL ont été conçus pour libérer continuellement l'ingrédient actif sur 24 heures : il n'est pas recommandé d'administrer une nouvelle dose à l'intérieur de cet intervalle de 24 heures.

TRIDURAL n'est pas indiqué pour administration rectale.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes : On doit instaurer le traitement par TRIDURAL à une dose de 100 mg/jour. La dose quotidienne doit être augmentée par paliers de 100 mg/jour tous les 2 jours (p. ex., administrer 200 mg/jour la troisième journée du traitement) de manière à atteindre l'équilibre entre la maîtrise adéquate de la douleur et la tolérabilité pour le patient. Chez les patients nécessitant l'administration d'une dose de 300 mg/jour, l'ajustement posologique doit se faire sur au moins 4 jours (c.-à-d. 300 mg/jour au cinquième jour du traitement). La posologie quotidienne et l'ajustement posologique doivent être individualisés selon les besoins de chaque patient. Le traitement doit ensuite être poursuivi à la dose efficace la plus faible possible. La dose quotidienne de TRIDURAL ne doit pas excéder 300 mg par jour.

La posologie idéale pour une personne est celle qui maîtrise la douleur pendant 24 heures, avec aucun effet secondaire ou des effets secondaires tolérables.

Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement par le chlorhydrate de tramadol : La dose initiale habituelle de TRIDURAL pour les patients qui n'ont pas déjà reçu d'analgésiques opioïdes est 100 mg q24h.

Patients recevant présentement une autre formulation de tramadol : Les patients recevant présentement d'autres formulations orales de tramadol à libération immédiate peuvent passer aux comprimés TRIDURAL à la même posologie ou à la posologie la plus faible et la plus proche de la dose quotidienne totale de tramadol.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée en cas de maladie hépatique légère à modérée. Une dose initiale de 100 mg par jour est recommandée. L'augmentation posologique devrait se faire sous surveillance étroite.

Patients atteints d'insuffisance rénale : TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.

La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée en cas de maladie rénale légère à modérée. Une dose initiale de 100 mg par jour est recommandée. L'augmentation posologique devrait se faire sous surveillance étroite.

Gériatrie : Une dépression respiratoire s'est déjà produite chez des patients âgés non tolérant aux opioïdes après l'administration d'une première dose élevée d'opioïdes ou lorsque les

opioïdes étaient co-administrés avec d'autres agents déprimeurs de la respiration. La première dose administrée de TRIDURAL doit être faible et cette dose doit être lentement ajustée jusqu'à obtention de l'effet souhaité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Chez les patients âgés de 75 ans, il faut faire preuve d'une plus grande prudence et instaurer le traitement à la dose efficace la plus faible possible en raison du risque accru de survenue d'événements indésirables chez cette population.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de TRIDURAL n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser TRIDURAL chez les patients de moins de 18 ans.

Utilisation concomitante avec des médicaments non opioïdes : Si des médicaments de renfort sont nécessaires pour des épisodes de douleur lors des ajustements appropriés de la dose de TRIDURAL, l'acétaminophène ou l'ibuprofène peuvent être administrés. Si le tramadol à libération immédiate est utilisé comme médicament de renfort, la dose quotidienne totale de tramadol ne devrait pas dépasser 300 mg. Le choix du médicament de renfort devrait être basé sur l'état individuel de chaque patient. Des produits contenant du fentanyl ne devraient pas être utilisés comme médicaments de renfort chez les patients prenant du TRIDURAL.

Si un analgésique non opioïde est administré, le traitement peut continuer. Si le traitement avec l'analgésique non opioïde est interrompu, il faut envisager d'augmenter la dose de l'opioïde, afin de compenser les effets de l'analgésique non opioïde. Il est sécuritaire d'administrer TRIDURAL en même temps que les doses habituelles d'autres analgésiques non opioïdes.

Ajustement posologique : L'ajustement posologique est la clé de la réussite du traitement par des analgésiques opioïdes. **L'optimisation adéquate des doses en fonction du soulagement de la douleur de la personne doit viser l'administration de la dose la plus faible possible qui permettra d'atteindre l'objectif global du traitement, soit le soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.**

Les ajustements des doses doivent s'effectuer en fonction de la réponse clinique du patient.

Ajustement ou réduction de la dose : La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, se produit habituellement lors de l'administration chronique d'opioïdes, notamment, TRIDURAL. Des symptômes de sevrage (d'abstinence) peuvent se produire à la suite d'une interruption soudaine du traitement. Parmi ces symptômes, on peut noter les douleurs musculaires, la diarrhée, chair de poule, la perte d'appétit, la nausée, la nervosité ou l'agitation, la douleur, les raideurs, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes abdominales, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, les symptômes des voies respiratoires supérieures, la faiblesse, les bâillements et rarement, des hallucinations.

D'autres symptômes ont été notés moins fréquemment après l'arrêt du tramadol, tels que : attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies.

Chez les patients qui suivent un traitement prolongé, il faut 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 par des analgésiques opioïdes et chez qui on réduit progressivement l'administration du médicament, ces symptômes sont habituellement légers (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Élimination

TRIDURAL doit être gardé dans un endroit sécuritaire, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, durant et après son utilisation. TRIDURAL ne doit pas être pris devant les enfants, car ils peuvent imiter le geste.

Il ne faut jamais jeter TRIDURAL aux ordures ménagères. Pour éliminer le médicament, on recommande de profiter d'un programme de récupération, offert dans les pharmacies. Les doses non utilisées ou expirées de TRIDURAL doivent être adéquatement éliminées, dès que le médicament n'est plus nécessaire, afin de prévenir l'exposition accidentelle chez d'autres personnes, notamment les enfants et les animaux de compagnie. Si la conservation temporaire est nécessaire, avant l'élimination, il est possible d'obtenir à la pharmacie un récipient scellé, à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour objets contaminés ou une boîte de médicaments verrouillable.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante à la même heure que d'habitude, sans en modifier la quantité.

SURDOSAGE

Des décès causés par un surdosage ont été signalés avec l'abus et la mauvaise utilisation du tramadol, en ingérant, inhalant, ou injectant des comprimés écrasés. Une revue des rapports de cas a indiqué que le risque de surdosage mortel augmente davantage lorsque le tramadol est pris abusivement conjointement avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC, incluant d'autres opioïdes.

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

Symptômes de surdosage

Un surdosage aigu avec le tramadol peut se manifester par une dépression respiratoire, une somnolence progressant vers la stupeur ou le coma, la flaccidité des muscles squelettiques, une peau froide et moite, une contraction des pupilles, la bradycardie, l'hypotension et le décès. De plus, il a été signalé qu'un syndrome sérotoninergique peut survenir en cas de surdose de tramadol.

Traitement du surdosage

Un surdosage simple ou multiple avec TRIDURAL^{MD} peut entraîner un surdosage médicamenteux potentiellement mortel. Dans cette éventualité, on recommande de communiquer avec un centre antipoison régional.

Dans le traitement du surdosage, on doit principalement se concentrer sur le maintien d'une ventilation adéquate avec des mesures de soutien générales. Les mesures de soutien (y compris oxygène et vasopresseurs) devraient être employées dans la prise en charge du choc circulatoire et de l'œdème pulmonaire accompagnant un surdosage tel qu'indiqué. Un arrêt cardiaque ou des arythmies peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation.

Bien que la naloxone puisse inverser certains symptômes, mais pas tous, causés par un surdosage au tramadol, le risque de crises convulsives est aussi accru avec l'administration de naloxone. Chez l'animal, les convulsions dues à l'administration de doses toxiques de tramadol pouvaient être supprimées à l'aide de barbituriques ou de benzodiazépines, mais étaient augmentées par l'administration de naloxone. L'administration de naloxone n'a pas modifié la létalité du surdosage chez la souris.

On ne s'attend pas à ce que l'hémodialyse soit un moyen efficace de contrer un surdosage puisqu'une dialyse de 4 heures permet d'éliminer moins de 7 % de la dose de tramadol administrée.

La vidange du contenu gastrique peut être utile pour retirer tout médicament non absorbé.

En ce qui a trait au syndrome sérotoninergique, l'arrêt du traitement sérotoninergique entraîne généralement une amélioration rapide de l'état du patient. Le traitement varie selon le type et la gravité de symptômes.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le 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 opioïdes μ et une faible inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine. L'activité opioïde est attribuable à la fois à la faible affinité du composé mère et à la plus forte affinité de liaison du métabolite O-déméthylé M1 pour les récepteurs opioïdes μ . Dans les modèles animaux, le métabolite M1 a un effet analgésique jusqu'à six fois plus puissant que le tramadol et une affinité de liaison pour les récepteurs opioïdes μ 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 menés sur les animaux. La contribution relative du tramadol et du métabolite M1 à l'analgésie chez l'être humain est reliée à la concentration plasmatique de chaque composé (voir Pharmacocinétique).

Dans les tests *in vitro*, le tramadol a inhibé le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine, tout comme certains autres analgésiques opioïdes. Ces mécanismes pourraient contribuer indépendamment au profil analgésique global de TRIDURAL^{MD}.

Hormis son effet analgésique, l'administration de tramadol peut causer une pléiade de symptômes similaires à ceux associés aux opioïdes (notamment étourdissements, somnolence, nausées, constipation, transpiration et prurit). Contrairement à la morphine, le tramadol ne cause pas de libération d'histamine. À des doses thérapeutiques, le tramadol n'a pas d'effet sur la fréquence cardiaque, la fonction ventriculaire gauche ou l'index cardiaque. On a observé de l'hypotension orthostatique.

Pharmacodynamique

Système nerveux central : Le tramadol produit une dépression respiratoire car il a un effet direct sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une réduction de la réactivité de centres du tronc cérébral aux augmentations de la pression de CO₂ et à la stimulation électrique.

Le tramadol diminue le réflexe de la toux, car il a un effet direct sur le centre de la toux, situé dans le bulbe rachidien. Des effets antitussifs peuvent se produire lors de la prise de doses inférieures à celles habituellement requises pour l'analgésie.

Le tramadol cause un myosis, même dans l'obscurité totale. Les micropupilles constituent un signe de surdose d'opioïde, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex. les syndromes protubérantiels d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires). Il est possible d'observer une mydriase prononcée, plutôt qu'un myosis, avec de l'hypoxie, dans le contexte d'une surdose d'oxycodone.

Appareil digestif et autres muscles lisses : Le tramadol cause une réduction de la motilité digestive et une augmentation du tonus des muscles lisses de l'antrum du pylore et du duodénum. La digestion d'aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives sont diminuées. Le péristaltisme du côlon est réduit, tandis que le tonus peut augmenter jusqu'à créer des spasmes, ce qui cause de la constipation. Parmi les autres effets induit par les opioïdes, on compte une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, des spasmes du sphincter d'Oddi et des élévations transitoires des taux d'amylase sérique.

Système endocrinien : Les opioïdes peuvent influencer l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et l'axe gonadique. Parmi les changements qui peuvent être constatés, on note une augmentation de la prolactine sérique et des réductions du cortisol plasmatique et de la testostérone. Des signes et des symptômes cliniques peuvent se manifester en raison de ces changements hormonaux.

Système immunitaire : Les études menées *in vitro* et sur les animaux révèlent que les opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Pharmacocinétique

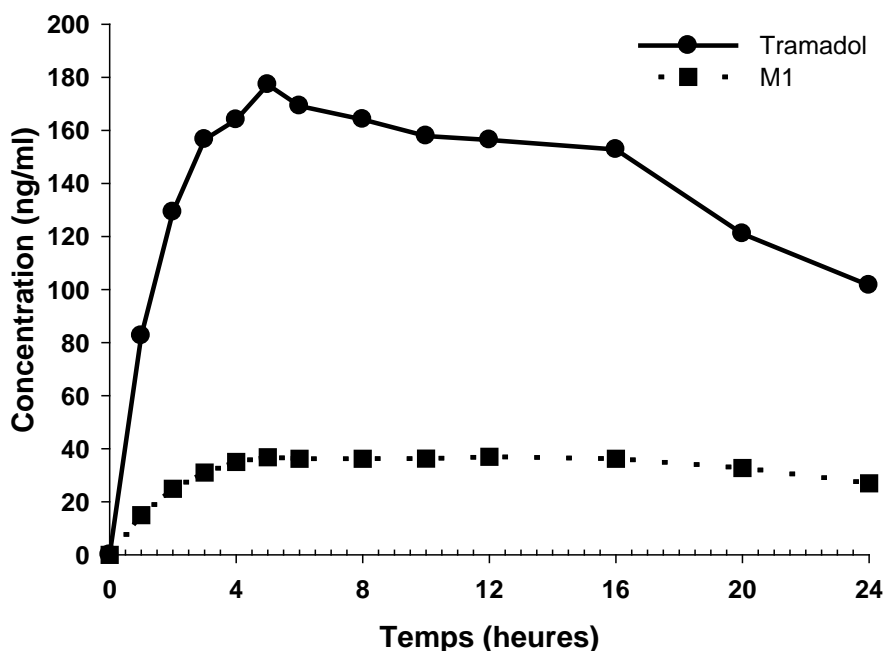
L'activité analgésique du chlorhydrate de tramadol est due à la fois au médicament mère et au métabolite M1 (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mécanisme d'action).

Dans une étude à dose unique, la biodisponibilité ajustée selon la dose des comprimés de 100 mg, 200 mg et 300 mg a été équivalente, confirmant une réponse pharmacocinétique linéaire (en relation au tramadol et à l'O-desméthyltramadol) dans cet éventail de concentrations. On a donc pu démontrer la proportionnalité des doses des comprimés de 100 mg, 200 mg et 300 mg.

Absorption :

Après l'administration orale d'une dose unique, le tramadol est presque complètement absorbé et la biodisponibilité absolue est d'environ 70 %. On ne relève pas de décalage dans l'absorption du médicament suivant l'administration de TRIDURAL. Le profil de concentration plasmatique-temps de TRIDURAL présente un pic ascendant initial, semblable à celui des comprimés de tramadol à libération immédiate, suivi d'une phase de libération soutenue. Cela est dû au mécanisme de libération en deux temps du médicament qui permet le maintien d'un profil de concentration plasmatique-temps continu (figure 1).

Figure 1. Concentrations plasmatiques moyennes de tramadol et de M1 au cours de l'intervalle posologique de 24 heures suivant l'administration d'une dose orale unique de 200 mg de TRIDURAL



Suivant l'administration de doses multiples de comprimés de 200 mg de TRIDURAL à des sujets sains, les concentrations plasmatiques moyennes maximales à l'état d'équilibre dynamique du tramadol et du M1 ont été atteintes respectivement en 4,3 et 7,4 heures (tableau 2).

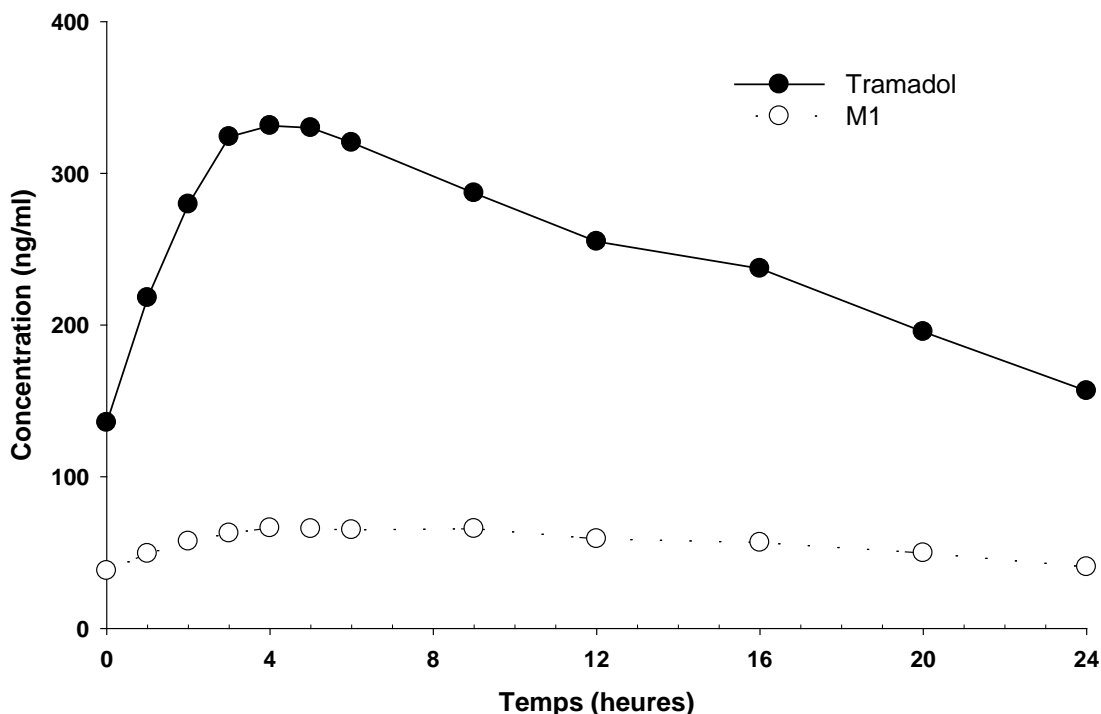
Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques moyens (% de CV) à l'état d'équilibre dynamique (n = 26)

Paramètre pharmacocinétique	Tramadol	Métabolite M1
	Comprimé de 200 mg de TRIDURAL une fois par jour	Comprimé de 200 mg de TRIDURAL une fois par jour
ASC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	5 991 (22)	1 361 (27)
C _{max} (ng/ml)	345 (21)	71 (27)
C _{min} (ng/ml)	157 (31)	41 (30)
T _{max} (heure)*	4,0 (3,0 – 9,0)	5,0 (3,0 – 20,0)
Fluctuation (%)	77 (26)	53 (29)

* T_{max} présentée sous forme de moyenne (intervalle).

Les taux à l'état d'équilibre dynamique de TRIDURAL ont été atteints dans un délai de 48 heures (figure 2). Cette donnée est cliniquement significative puisqu'elle a servi à l'établissement de l'intervalle d'ajustement posologique de l'ensemble des études cliniques de même que des recommandations relatives à l'ajustement posologique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Figure 2. Concentrations plasmatiques moyennes de tramadol à l'état d'équilibre dynamique suivant l'administration d'une dose orale quotidienne de 200 mg de TRIDURAL



Effet de la nourriture : La coadministration avec de la nourriture n'a pas modifié de manière significative l'exposition totale au tramadol, mais les concentrations plasmatiques maximales ont augmenté. TRIDURAL a été administré avant ou pendant le petit-déjeuner lors de tous les essais cliniques d'efficacité et d'innocuité.

Études de dissolution *in vitro* de l'interaction avec l'alcool : Des concentrations accrues d'alcool ont entraîné une diminution du taux de libération des comprimés de TRIDURAL.

Distribution : Suivant l'administration intraveineuse d'une dose 100 mg, le volume de distribution du tramadol s'établit respectivement à 2,6 et 2,9 l/kg chez les hommes et les femmes. Le médicament se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 20 %. La liaison aux protéines plasmatiques ne semble pas liée à la concentration en deçà de 10 mcg/ml. La saturation de ce mécanisme ne survient qu'à des concentrations excédant l'intervalle cliniquement significatif.

Métabolisme : Le tramadol est fortement métabolisé après l'administration orale. La principale voie métabolique semble être la N-déméthylation, l'O-déméthylation et la glucuronidation ou la sulfatation dans le foie. Seul un métabolite (O-desméthyltramadol – dénoté M1) est pharmacologiquement actif dans les modèles animaux. La formation de M1 est tributaire de l'isoenzyme CYP2D6 qui peut être inhibée, ce qui peut avoir une incidence sur la réponse thérapeutique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Excrétion : Le tramadol est principalement métabolisé par le foie et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins. Environ 30 % de la dose est excrétée intacte dans l'urine, tandis que 60 % de la dose l'est sous forme de métabolites. Le reste de la dose est excrété soit sous forme de métabolites non identifiés, soit sous forme de métabolites impossibles à extraire. Suivant l'administration d'une dose unique de TRIDURAL, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne du tramadol racémique et du métabolite M1 racémique s'élevait respectivement à $6,5 \pm 1,5$ et à $7,5 \pm 1,4$ heures.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : La pharmacocinétique des comprimés de TRIDURAL n'a pas été étudiée auprès de patients âgés de moins de 18 ans.

Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre des comprimés à libération prolongée TRIDURAL.

Gériatrie : Les personnes en santé, âgées de 65 à 75 ans, à qui on administre une formulation à libération immédiate de tramadol, ont des concentrations plasmatiques de tramadol et des demi-vies d'élimination comparables à celles qui sont observées chez des personnes en santé âgées de moins de 65 ans. La demi-vie d'élimination du tramadol peut être prolongée chez les patients âgés de plus de 75 ans, ce qui accroît le risque potentiel d'événements indésirables dans cette population. On recommande de procéder à l'ajustement posologique de la dose quotidienne chez les patients âgés de plus de 75 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe : Suivant l'administration intraveineuse d'une dose de 100 mg de tramadol, la clairance plasmatique s'établissait à 6,4 ml/min/kg chez les hommes et à 5,7 ml/min/kg chez les femmes. Cet écart n'étant pas susceptible d'être cliniquement significatif, il n'est pas recommandé de procéder à un ajustement posologique en fonction du sexe.

Race : Certains patients qui prennent du tramadol peuvent être des métaboliseurs ultra-rapides via le CYP2D6, en raison d'un génotype particulier. Ces personnes convertissent le tramadol en son métabolite opioïde actif, le M1, plus rapidement et de façon plus complète que d'autres personnes, ce qui induit une augmentation inhabituelle des concentrations sériques de M1. La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 varie considérablement; on estime qu'il est présent dans 0,5 % à 1 % de la population chinoise, japonaise et hispanique, dans 1 % à 10 % de la population caucasienne, dans 3 % de la population afro-américaine et dans 16 % à 28 % des populations nord-africaines, éthiopiennes et arabes. Il n'existe aucune donnée pour d'autres groupes ethniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, Populations particulières, Femmes qui allaitent).

À l'opposé, certains patients sont porteurs du phénotype «métaboliseur lent du CYP2D6» et ne convertissent pas le tramadol en son métabolite actif, le M1, suffisamment pour bénéficier de l'effet analgésique du médicament (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu). Ce phénotype du CYP2D6 est présent dans 5 % à 10 % de la population caucasienne et dans 1 % des populations asiatiques.

Insuffisance hépatique : TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les demi-vies d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peuvent être prolongées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. TRIDURAL n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et, par conséquent, ne doit pas être administré dans cette population de patients (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance hépatique, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : Une atteinte de la fonction rénale entraîne une diminution du taux et de l'ampleur de l'excrétion du tramadol et du M1, son métabolite actif. TRIDURAL n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et, par conséquent, ne doit pas être administré dans cette population de patients (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance rénale, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La quantité totale de tramadol et de M1 retirée durant une dialyse de quatre heures est inférieure à 7 % de la dose administrée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température de la pièce (entre 15 et 30 °C).

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

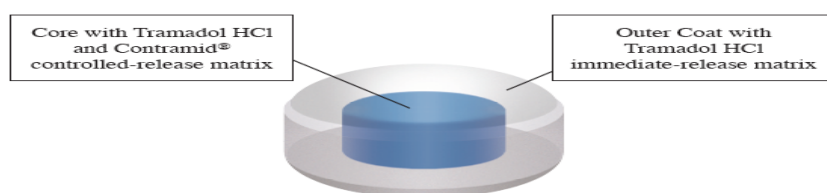
Non applicable

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés à libération prolongée TRIDURAL^{MD} contiennent respectivement 100 mg, 200 mg et 300 mg de chlorhydrate de tramadol. Les comprimés sont de couleur blanche. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : dioxyde de silicium colloïdal, Contramid^{MD} (amidon modifié), huile végétale hydrogénée, stéarate de magnésium, acétate de polyvinyle, povidone, laurylsulfate de sodium, gomme de xanthane, laque en écailles, alcool isopropylique, oxyde de fer noir, alcool butylique, propylène glycol et hydroxyde d'ammonium.

Les comprimés de TRIDURAL se composent d'un système de libération à double matrice constitué d'un enrobage comprimé (contenant le chlorhydrate de tramadol) permettant une libération immédiate et d'un noyau à libération contrôlée constitué de chlorhydrate de tramadol et de Contramid^{MD} permettant une libération contrôlée (figure 3).

Figure 3. Comprimé illustrant la matrice à libération immédiate (partie externe claire) et la matrice à libération prolongée (partie interne foncée)



Les comprimés à libération prolongée de TRIDURAL (chlorhydrate de tramadol) sont offerts en plusieurs formats et concentrations :

Comprimé de 100 mg, blanc, de forme biconvexe ronde aux contours biseautés, lisse sur un côté et portant sur l'autre côté l'inscription « LP 100 » à l'encre noire.

- Flacon de 30 comprimés
- Flacon de 90 comprimés
- Flacon de 100 comprimés
- Flacon de 500 comprimés
- Plaquette alvéolée de 20 comprimés, 2 cartes contenant chacune 10 unités à dose unique.

Comprimé de 200 mg, blanc, de forme biconvexe ronde aux contours biseautés, lisse sur un côté et portant sur l'autre côté l'inscription « LP 200 » à l'encre noire.

- Flacon de 30 comprimés
- Flacon de 90 comprimés
- Flacon de 100 comprimés
- Flacon de 500 comprimés
- Plaquette alvéolée de 20 comprimés, 2 cartes contenant chacune 10 unités à dose unique.

Comprimé de 300 mg, blanc, de forme biconvexe ronde aux contours biseautés, lisse sur un côté et portant sur l'autre côté l'inscription « LP 300 » à l'encre noire.

- Flacon de 30 comprimés
- Flacon de 90 comprimés
- Flacon de 100 comprimés
- Flacon de 500 comprimés
- Plaquette alvéolée de 20 comprimés, 2 cartes contenant chacune 10 unités à dose unique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

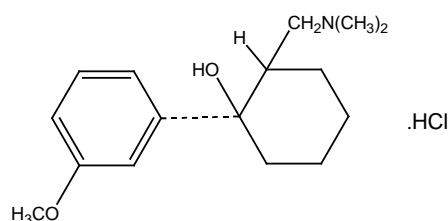
Nom propre : chlorhydrate de tramadol

Nom chimique : Chlorhydrate de (\pm)*cis*-2-[(diméthylamino) méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexanol

Formule moléculaire : $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 299,8

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le chlorhydrate de tramadol est une poudre cristalline blanche facilement soluble dans l'eau et le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de TRIDURAL^{MD} a été étudiée dans le cadre de trois études cliniques à répartition aléatoire, en double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines (MDT3-002, MDT3-003 et MDT3-005) menées auprès de patients souffrant de douleur modérée à sévère due à l'arthrose. Aucun médicament de secours ne pouvait être administré au cours de ces études.

Lors d'une étude contrôlée par placebo (MDT3-005), le paramètre d'évaluation primaire de l'efficacité analgésique était l'intensité de la douleur selon l'échelle d'évaluation numérique (PI-NRS) (tableau 3). Lors des deux autres études, les trois paramètres d'évaluation primaires conjoints étaient l'évaluation globale de la douleur par le patient, le sous-indice de la douleur WOMAC et le sous-indice de la fonction physique WOMAC (tableau 4).

Données démographiques de l'étude et méthodologie de l'étude

Tableau 3. Données démographiques, méthodologie et résultats de l'étude MDT3-005

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Années)	Sexe
Étude MDT3-005	Répartition aléatoire, en double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, ajustement selon l'effet – TRIDURAL vs placebo	TRIDURAL 200 à 300 mg/jour vs placebo, voie orale, 12 semaines	n = 646 répartis de façon aléatoire	TRIDURAL 62 ± 9 Placebo : 62 ± 9	Hommes : 37 % Femmes : 63 %
Critère d'évaluation primaire	Valeur associée et signification statistique pour TRIDURAL p/r au départ		Valeur associée et signification statistique pour le placebo p/r au départ		
Intensité de la douleur (Échelle d'évaluation numérique en 11 points)*	Score pour TRIDURAL		Score pour le placebo		
	Départ	7,2 ± 1,6	Départ	7,2 ± 1,6	
	Dernière visite	4,3 ± 2,5	Dernière visite	4,8 ± 2,4	
	Amélioration p/r au départ : 2,9 ± 2,5 IC de 95 % [2,7; 3,1]		Amélioration p/r au départ : 2,4 ± 2,4 IC de 95 % [2,1; 2,7]		
	Amélioration p/r au départ : TRIDURAL vs placebo, $p = 0,0157$				

* Échelle d'évaluation de l'intensité de la douleur : 11 points (0 = aucune douleur, 10 = pire douleur qui soit).

Tableau 4. Données démographiques, méthodologie et résultats de l'étude MDT3-003

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Années)	Sexe
Étude MDT3-003	Répartition aléatoire, en double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, ajustement jusqu'à l'atteinte de la dose assignée au hasard	TRIDURAL 100 à 300 mg/jour vs placebo, voie orale, 12 semaines	n = 552	TRIDURAL 61 ± 9 Placebo : 61 ± 10	Hommes : 38 % Femmes : 62%
Critères d'évaluation primaires	Évaluation du patient	TRIDURAL		Placebo	
		200 mg	300 mg		
Évaluation globale de la douleur par le patient (Échelle de classement : non efficace, efficace ou très efficace à la fin du traitement)	Très efficace n et (%)	32/107 (30 %)	45/105 (43 %)	50/224 (22 %)	
	Efficace n et (%)	44/107 (41 %)	37/105 (35 %)	85/224 (38 %)	
	Non efficace n et (%)	31/107 (29 %)	23/105 (22 %)	88/224 (40 %)	
	Valeur-p de l'écart entre TRIDURAL et le placebo				
	200 mg : $p = 0,0017$		300 mg : $p < 0,0001$		
Sous-indice de la douleur WOMAC¹ (5 x 100 mm EVA)		TRIDURAL		Placebo	
	Départ	284 ± 82 mm	314 ± 97 mm	301 ± 89 mm	
	Dernière visite	160 ± 129 mm	172 ± 138 mm	202 ± 149 mm	
	Amélioration p/r au départ	123 ± 129 mm (43 %)	143 ± 136 mm (46 %)	100 ± 146 mm (32 %)	
	Écart entre l'ingrédient actif et le placebo	11 %	13 %	-	
	Valeur-p de l'écart entre TRIDURAL^{MD} et le placebo				
200 mg : $p = 0,0504$		300 mg : $p = 0,0162$			
Sous-indice de la fonction physique WOMAC² (17 x 100 mm EVA)		TRIDURAL		Placebo	
	Départ	999 ± 323 mm	1 096 ± 349 mm	1 051 ± 325 mm	
	Dernière visite ³	493 mm	543 mm	668 mm	
	Amélioration p/r au départ ³	367 mm (45 %)	421 mm (46 %)	267 mm (27 %)	
	Écart entre l'ingrédient actif et le placebo	11 %	12 %	-	
	Valeur-p de l'écart entre TRIDURAL et le placebo⁴				
200 mg : $p = 0,0450$		300 mg : $p = 0,0211$			

¹ Score du sous-indice de la douleur WOMAC : 5 questions sous forme d'échelles EVA de 100 mm chacune (0 = aucune douleur à 100 mm = douleur extrême). Intervalle du score du sous-indice (0 à 500 mm).

² Score du sous-indice de la fonction physique WOMAC : 17 questions sous forme d'échelles EVA de 100 mm chacune (0 = aucune difficulté à 100 mm = difficulté extrême). Intervalle du score du sous-indice (0 à 1 700 mm).

³ Présentation de valeurs moyennes en raison de la non-normalité de la distribution des données.

⁴ Analyse de covariance non paramétrique.

Lors de l'étude MDT3-002, à l'échelle d'évaluation globale de la douleur, 73 % des patients répartis au hasard à une dose de 300 mg de TRIDURAL l'ont jugée aussi efficace ou très efficace par rapport à 59 % des patients répartis de façon aléatoire au placebo. L'écart entre TRIDURAL 300 mg et le placebo était statistiquement significatif ($p = 0,0008$). Vu la forte réponse au placebo, les résultats relatifs aux autres paramètres de l'étude n'ont pas été statistiquement significatifs.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Le chlorhydrate de tramadol, ou chlorhydrate de 2-[(diméthylamino) méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexanol, est un composé analgésique synthétique à action centrale. On croit que son action analgésique est due à au moins deux mécanismes d'action complémentaires : une activité agoniste envers le récepteur opioïde μ et une faible inhibition du recaptage neuronal des monoamines. Cette double activité a été observée dans le cadre des études *in vitro* de même que sur les modèles animaux d'antinociception non cliniques. Lors des études *in vitro*, le tramadol a inhibé la liaison au récepteur opioïde μ des rats natifs approximativement à la même concentration à laquelle il a bloqué le recaptage de la norépinephrine et de la sérotonine. Les valeurs K_1 relatives à l'affinité au récepteur opioïde μ et à l'activité inhibitoire du recaptage des monoamines étaient respectivement de 2,1 et de $\sim 1 \mu\text{m}$. L'affinité du tramadol pour les récepteurs opioïdes recombinants humains ($K_1 = 17 \mu\text{m}$) était légèrement inférieure à celle observée pour les récepteurs du rat. Mis à part son effet analgésique, le tramadol est susceptible d'entraîner une pléiade de symptômes semblables à ceux produits par un opioïde.

Le tramadol constitue un analgésique efficace dans le cadre d'un grand nombre de modèles d'analgésie normalisés pour la douleur aiguë, tonique, chronique ou neuropathique. Lors de certaines de ces études, on a utilisé des antagonistes spécifiques afin de déterminer quels étaient les mécanismes de l'action antinociceptive du tramadol. Contrairement à ce qui se produit pour la morphine, dont l'action antinociceptive est entièrement contrée par la naloxone, l'action antinociceptive du tramadol n'est que partiellement inhibée par la naloxone dans la plupart des tests. En outre, la yohimbine, un antagoniste α_2 -adrénergique, ou la ritansérine, un antagoniste sérotonergique, ne compromettent pas l'action antinociceptive de la morphine, mais ces deux antagonistes réduisent tous deux l'action antinociceptive du tramadol. Les résultats de ces études pharmacologiques suggèrent que l'action antinociceptive du tramadol est due à la fois à un mécanisme agoniste envers le récepteur opioïde et à une inhibition du recaptage des monoamines.

Lors des études d'interactions médicamenteuses menées avec le tramadol, on a enregistré une hausse substantielle de la toxicité à la suite d'un traitement préalable avec un inhibiteur de la MAO, la tranlycypromine. Les effets antinociceptifs du composé étaient réduits par l'administration concomitante de barbituriques et d'atropine et étaient virtuellement éliminés par la tranlycypromine. La physostigmine a potentialisé l'effet antinociceptif d'une dose sous-maximale de tramadol. On considère improbable la survenue d'autres interactions médicamenteuses dues à une induction enzymatique ou à un déplacement de liaison protéique puisque cet agent n'a pas d'effet inducteur sur les enzymes hépatiques et puisque que son taux de liaison aux protéines est trop faible pour nuire à la liaison d'autres composés.

Pharmacocinétique

Chez la souris, le rat et le chien, le tramadol a été absorbé rapidement après une administration orale. Chez le chien, la biodisponibilité moyenne absolue d'une dose orale unique de 20 mg/kg de tramadol (formulation Avicel en capsules de gélatine) s'élevait à 81,8 % et les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes environ une heure après l'administration. Suivant une administration intraveineuse du produit radiomarqué au C-14 À des rats, la distribution dans les tissus a été rapide et la plus forte concentration de radioactivité se retrouvait dans les tissus hépatiques. Le degré de radioactivité dans les tissus cérébraux était comparable aux taux plasmatiques au cours des deux premières heures après l'administration, ce qui démontre que le composé traverse la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations trouvées dans les reins, les poumons, la rate et le pancréas étaient également supérieures à la concentration sérique.

La principale voie métabolique est qualitativement semblable pour toutes les espèces étudiées, soit la souris, le rat, le hamster, le cobaye, le lapin et l'humain, et comporte à la fois des réactions de phase I (N- et O-déméthylation et 4-hydroxylation; huit métabolites) et de phase II (glucuronidation ou sulfatation; treize métabolites). Le métabolite primaire, le mono-O-desméthylation (M1), présente une activité antinociceptive. Lors des épreuves biochimiques, le mono-O-desméthyltramadol (\pm) et ses énantiomères présentaient tous une plus grande affinité pour les récepteurs opioïdes et constituaient des inhibiteurs moins puissants du recaptage des monoamines que les composés d'origine correspondants.

Chez les espèces animales étudiées, l'excrétion s'effectuait principalement par voie rénale. Suivant une administration orale, environ 13 % de la dose s'est retrouvée dans les matières fécales des rats et des chiens, tandis que 80 % de la dose de tramadol radiomarquée au C-14 était excrétée dans l'urine entre 72 et 216 heures plus tard. Du tramadol intact a été excrété dans les urines entre 72 et 216 heures suivant son administration. Les quantités de tramadol intact excrétées dans les urines étaient plus élevées chez l'humain (environ 30 % de la dose) que chez les animaux (environ 1 %).

Le tramadol est un léger inducteur de l'activité de l'éthoxycoumarin dééthylase chez la souris et le chien.

TOXICOLOGIE

Contramid^{MD}

Contramid^{MD} (phosphate de diamidon hydroxypropylé) est un excipient des comprimés de 100 mg, 200 mg et 300 mg de TRIDURAL^{MD} qui assure la libération contrôlée des comprimés. Les comprimés de 100 mg, 200 mg et 300 mg de TRIDURAL ont déjà été approuvés aux États-Unis, dans plus de 20 pays d'Europe et dans 7 pays de l'Amérique latine, en plus d'être présentement commercialisés dans plusieurs de ces pays. Contramid^{MD} est également un additif alimentaire dont l'usage est permis de manière illimitée. Ce composé satisfait aux normes relatives aux amidons modifiés pour usage alimentaire des éditions courantes de l'USP-NF 30 et du *Food Chemicals Codex*, de même qu'à la norme 21 CFR, section 172.892. Le profil d'innocuité de Contramid^{MD} a été établi dans le cadre d'une étude de toxicité aiguë et d'un test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames). Ces données confirment les résultats toxicologiques recensés dans la littérature médicale relativement au phosphate de diamidon hydroxypropylé.

L'étude de toxicité aiguë menée sur le rat a permis de démontrer que la DL₅₀ de la prise orale de Contramid^{MD} excédait 2 000 mg/kg. Aucune observation n'a été effectuée lors des examens cliniques ni au moment des autopsies macroscopiques. Ces résultats concordent avec les valeurs de DL₅₀ élevées à la prise orale déjà déterminées pour le phosphate de diamidon. La DL₅₀ du phosphate de diamidon pour la souris, le rat, le cobaye, le lapin et le chat excédait respectivement 24, 35, 18, 10 et 9 g/kg. On a démontré l'absence de potentiel mutagène de Contramid^{MD} à des concentrations atteignant 5000 mcg/plaque lors d'un test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames). Les données tirées de la littérature relativement à plusieurs études à court terme (jusqu'à 3 mois) indiquent l'absence d'effets indésirables significatifs chez des rats dont l'alimentation comportait jusqu'à 25 % de phosphate de diamidon hydroxypropylé. Selon les données provenant d'études à long terme, le phosphate de diamidon hydroxypropylé n'a présenté aucun signe de carcinogénicité dans des régimes alimentaires administrés 3 jours par semaine où ce composé constituait jusqu'à 62 % de l'apport alimentaire, soit l'équivalent de 37 g par rat par jour. Ce régime d'amidon modifié, qui constituait jusqu'à 62 % de l'apport alimentaire, n'a pas eu d'effet sur la fertilité, la taille de la portée ni sur la mortalité embryonnaire ou préalable au sevrage. L'examen histologique de la génération F3 n'a pas révélé la présence d'anomalies liées au traitement.

Tramadol

Le degré de toxicité aiguë du chlorhydrate de tramadol a été étudié chez la souris, le rat, le lapin, le cobaye et le chien. On trouve le résumé des valeurs de DL₅₀ dans le tableau 5.

Tableau 5. Résumé des études de toxicité aiguë

Espèces	Voie orale Valeurs DL ₅₀ (mg/kg)	s.c.	i.v.	i.m.	i.p.	rectal
Souris*	328-785	197-265	47-68	179-184	178-200	–
Rat	151-572	240-293	56	–	–	540-662
Lapin	300-450	–	20-40	100-150	–	160
Cobaye	850-897	23-250	–	–	–	–
Chien	100-450	–	> 50 < 100	> 50 < 100	–	–

s.c. = sous-cutané; i.v. = intraveineux; i.m. = intramusculaire; i.p. = intrapéritonéal

* Signes de toxicité du tramadol chez les souris mâles : sédation à faible dose suivie d'une hypermotilité, queue hérissée, légers tremblements, exophtalmie, convulsions cloniques, cyanose.

Toxicité à long terme

On a procédé à des études de toxicité à doses multiples chez le rat et le chien. On trouve dans le tableau 6, le sommaire des résultats de ces deux études.

Tableau 6. Résumé des études de toxicité à doses multiples

Espèces/ souche/âge/poids	Nombre/ sexe/groupe /durée	Voie	Posologie (mg/kg)	Létalité	Paramètres évalués	Résultats
Rat Wistar 18 mois Âge : 30-35 jours Poids M : 83 g F : 78 g	20 M + 20 F /dose 18 mois	Orale	Tramadol 0 7,5 15 30	4/20 M, 0/20 F 1/20 M, 0/20 F 2/20 M, 2/20 F 1/20 M, 2/20 F	Mortalité, poids, consommation d'eau et de nourriture, signes cliniques, hématologie, sang dans les selles, analyse d'urine, poids des organes, histopathologie.	Mis à part une perte pondérale et un accroissement de la consommation d'eau et de nourriture, aucun effet proportionnel à la dose n'a été observé.
Chien Beagle Âge : environ 11 mois Poids M : 10,4-13,6 kg F : 6,6-10,4 kg	4 F + 4 M /dose 52 semaines	Orale	Tramadol 0 10 24 40	1/4 M*	Mortalité, poids, consommation d'eau et de nourriture, signes cliniques, hématologie, sang dans les selles, analyse d'urine, poids des organes, histopathologie.	Aucun effet lié au traitement n'a été observé, sauf une légère diminution du gain pondéral et de l'apport alimentaire des femelles de tous les groupes de traitement.

M = mâle; F = femelle.

* Tous les animaux ont survécu. Seul un mâle recevant la dose médiane a dû être sacrifié à la semaine 37 en raison d'une obstruction urinaire récurrente causée par un important calcul vésical. On n'a pas considéré que cet événement était lié au traitement.

Carcinogénicité

On a mené deux études de carcinogénicité, soit une étude d'administration orale à des souris d'une durée de 24 mois et une étude d'administration orale à des rats d'une durée de 30 mois. Ces études comportaient l'administration de doses correspondant à environ 4 fois la dose thérapeutique quotidienne chez l'humain. Aucun signe de carcinogénicité n'a été relevé avec le tramadol. Chez la souris, l'administration chronique de tramadol à raison de 0, 7,5, 15 ou de 30 mg/kg/jour n'a pas eu d'incidence sur l'espérance de vie et n'a pas favorisé l'apparition de tumeurs. On a toutefois relevé une légère augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs fréquentes chez la souris âgée. On n'a pas relevé de signe de potentiel carcinogène chez les rats qui ont reçu la même dose pendant 30 mois.

Mutagénicité

Aucune activité mutagène n'a été démontrée avec le chlorhydrate de tramadol, que ce soit lors du test d'Ames, dans le cadre du système CHO/HPRT ou lors des analyses des mutations du lymphome de la souris en l'absence d'activation métabolique. Dans le cadre des analyses des mutations du lymphome de la souris, on a obtenu chaque semaine des résultats signalant une activité mutagène en présence d'activation métabolique, mais ces résultats étaient dus à l'importante cytotoxicité induite pour le test. Les études *in vivo* (test du micronoyau chez la souris, le rat et le hamster) ont été négatives. Un test cytogénétique sur la moelle osseuse de hamster a été négatif et il en a été de même pour le test de létalité dominante chez la souris.

Études sur la reproduction

On a étudié le potentiel de toxicité reproductive du tramadol dans le cadre d'une série de six importantes études portant sur la souris, le rat et le lapin. Selon les résultats de ces études, le tramadol n'a aucune incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles, même à des doses orales toxiques (jusqu'à 50 mg/kg chez les mâles et jusqu'à 75 mg/kg chez les femelles). Chez la souris, le rat et le lapin, le tramadol, administré à des doses allant respectivement jusqu'à 140, 80 et 300 mg/kg, n'a pas entraîné de tératogénicité. Les signes de toxicité embryonnaire/fœtale, qui consistaient en une légère diminution du poids fœtal et/ou des variations dans l'ossification, sont survenus à des doses correspondant à 3 à 15 fois la dose maximale (ou plus élevées) de tramadol administrée à l'humain, mais seulement en présence de toxicité maternelle. Les signes de toxicité maternelle consistaient habituellement en une diminution de la prise de poids jumelée à une diminution de la consommation de nourriture.

Dans le cadre d'études péri et postnatales chez le rat, on observait une toxicité maternelle lors d'un gavage à l'aide de 8 mg/kg et plus de tramadol. Parmi les signes de toxicité, on retrouvait notamment une légère diminution de la prise de poids et une diminution de la consommation de nourriture. On a relevé une amélioration de ces paramètres au cours de la période de lactation, ce qui suggérait une certaine adaptation de l'organisme aux effets du médicament, mais le gain de poids des mères recevant le tramadol est tout de même demeuré inférieur à celui des femelles du groupe de contrôle pendant le reste de la durée de l'étude. Avec l'administration de doses de 20 mg/kg et plus, on a noté un accroissement des cas d'exophtalmie et de dilatation des pupilles; l'incidence d'alopécie s'est accrue à des doses de 40 mg/kg et plus. Le poids des ratons des femelles recevant 50 mg/kg de tramadol et plus était inférieur à celui des autres portées. Avec des doses de 80 mg/kg et plus, on observait une diminution du taux de survie des ratons au début de la période de lactation.

Potentiel de dépendance

Le potentiel de dépendance physique associé à l'usage chronique de tramadol a fait l'objet de nombreuses études animales, y compris des études menées sur la souris, le rat et le singe. On a relevé l'apparition d'un faible degré de tolérance antinociceptive lors des études sur la souris, mais on n'a relevé que peu ou pas du tout de signes de dépendance physique à cette substance. Dans l'étude menée chez les rats, il n'y a eu aucune preuve de dépendance. Cependant, chez les chiens dépendants de la morphine, le tramadol a permis de soulager les symptômes de sevrage. Lors des études sur les primates visant à évaluer la dépendance physique et les propriétés de renforcement du tramadol, la dépendance physique à ce composé a été jugée faible.

RÉFÉRENCES

1. Adler L, Nordil, Donald C, O'Brien C, Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29(10):2196-9.
2. Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. *J Biosci* 2005;30:245-252.
3. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: A randomised 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 28(1):59-71.
4. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Munoz A, et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram[®] (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug and Alcohol Dependence.* 199;1-17.
5. Cossman M, Kohnen C, Langford R, MDCartney C. [Tolerance and safety of tramadol use. Results of international studies and data from drug surveillance.] *Drugs* 1997; 53(suppl. 2):50-62.
6. De Groot AP, Til HP, Feron VJ, Dreef-Van der Meulen HC, Willems MI. Two-year feeding and multigeneration studies in rats on five chemically modified starches. *Fd Cosmet Toxicol* 1974;12:651-663.
7. Ebihara K, Shiraishi R, Okuma K. Hydroxypropyl-modified potato starch increases fecal bile acids excretion in rats. *J Nutr* 1998;128:848-854.
8. Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med* 1996; 101(suppl. 1A):47S-53S.
9. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004 43:879-923.
10. Lagler Von F, Helm F, Etzel V, Kiel H. [Toxicological study on tramadol, a new analgetic agent.] *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1978;28:164-172.
11. Lee CR, MDTavish D, Sorkin EM. Tramadol: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46:313-340.
12. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicol Lett* 1998;95:63-71.

13. Nossol S, Schwarzbald M, Stadler T. Treatment of pain with sustained-release tramadol 100, 150, 200 mg: Results of a post-marketing surveillance study. *Int J Clin Pract.* 1998; 52(2):115-21
14. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomized study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain.* 2001; 91(1-2):23-31.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

TRIDURAL^{MD}

comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre TRIDURAL et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de TRIDURAL.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez TRIDURAL comme il vous a été prescrit, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes qui pourrait entraîner une surdose et la mort.**
- **Lorsque vous prenez TRIDURAL, il faut l'avaler entier. Évitez de couper, casser, écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé. Cette modification peut être dangereuse et elle peut vous nuire ou même vous être fatale.**
- **Vous pouvez avoir des problèmes respiratoires mettant la vie en danger lorsque vous prenez TRIDURAL. Ceci est moins susceptible de se produire si vous le prenez comme il a été prescrit par votre médecin.**
- **Vous ne devez jamais donner votre TRIDURAL à une autre personne. Cette personne peut décéder si elle en prend. Si une personne qui n'a pas reçu une prescription de TRIDURAL prend même une dose, le médicament peut lui être fatal. Cette situation est particulièrement vraie chez les enfants.**
- **Les mères qui ont pris TRIDURAL durant la grossesse (pendant une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées) font courir le risque à leur bébé de présenter des symptômes de sevrage mettant la vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance du bébé et pendant une période allant jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé :**
 - **ne respire pas normalement (respiration faible, difficile ou rapide)**
 - **s'il est particulièrement difficile à calmer**
 - **s'il présente des tremblements (agitation)**
 - **ou s'il présente des selles abondantes, des éternuements, des bâillements, des vomissements, ou s'il a de la fièvre****Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé.**
- **L'utilisation de TRIDURAL avec d'autres médicaments opioïdes, benzodiazépines, alcool ou autres déprimeurs du système nerveux central (incluant les stupéfiants) pourrait causer de sévères effets de somnolence, une baisse de l'attention, des problèmes respiratoires, un coma et même la mort.**

Pourquoi TRIDURAL est-il utilisé?

TRIDURAL (chlorhydrate de tramadol) est un comprimé administré par voie orale qui libère lentement le tramadol (un analgésique opioïde) sur une période de 24 heures pour prendre en charge la douleur qui peut persister pendant plusieurs jours ou plus. Votre médecin est la personne toute indiquée pour déterminer si les comprimés de TRIDURAL vous conviennent.

Comment TRIDURAL agit-il?

TRIDURAL est un analgésique qui appartient à la classe de médicaments connus sous le nom d'opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques dans la moelle épinière et dans le cerveau.

TRIDURAL est un médicament utilisé pour traiter la douleur modérée à moyennement sévère et il devrait la soulager et faire en sorte que ce soulagement dure plus longtemps.

Votre douleur peut augmenter ou diminuer de temps à autre et votre médecin devra peut-être modifier la dose que vous prenez chaque jour (posologie quotidienne).

Quels sont les ingrédients de TRIDURAL?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de tramadol

Ingrédients non médicinaux : hydroxyde d'ammonium, dioxyde de silice colloïdal, Contramid^{MD} (amidon modifié), huile végétale hydrogénée, oxyde de fer noir, alcool isopropylique, stéarate de magnésium, alcool butylique, acétate de polyvinyle, povidone, propylèneglycol, vernis de gomme laque, laurylsulfate de sodium et gomme de xanthane.

TRIDURAL est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Les comprimés de TRIDURAL à libération prolongée sont offerts en trois teneurs contenant 100 mg, 200 mg ou 300 mg de chlorhydrate de tramadol, l'ingrédient actif.

Ne prenez pas TRIDURAL si :

- vous avez des allergies au tramadol ou à d'autres ingrédients de TRIDURAL.
- votre douleur peut être contrôlée par la prise occasionnelle d'analgésiques, ce qui comprend les analgésiques vendus sans ordonnance.
- vous souffrez d'asthme sévère ou d'autres troubles respiratoires, ou vous avez de la difficulté à respirer.
- vous avez des problèmes cardiaques.
- vous avez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins.
- vous souffrez de douleurs abdominales sévères.
- vous avez subi un traumatisme crânien.
- vous présentez des risques de 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 deux dernières semaines, un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (comme du sulfate de phénelzine, du sulfate de tranylcypromine, de la moclobémide ou de la sélégiline).
- vous avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRIDURAL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment, si :

- vous avez des antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments illicites ou prescrits.
- vous avez une faible tension artérielle.
- vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression.
- vous souffrez de constipation chronique ou sévère.
- on vous a indiqué que vous métabolisez rapidement le tramadol ou d'autres médicaments contre la douleur.
- vous souffrez de diabète puisque TRIDURAL peut entraîner une diminution de votre taux de sucre dans le sang. Vous devez surveiller votre taux de sucre dans le sang plus fréquemment et consultez votre médecin si vous remarquez une telle variation.
- vous souffrez de migraines.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez.

Si vous prévoyez subir une intervention chirurgicale ou si vous êtes sur le point d'en subir une, informez votre médecin du fait que vous prenez TRIDURAL.

Autres mises en garde à connaître :

Conduire et utiliser des machines : Avant d'exécuter des tâches qui peuvent nécessiter une attention particulière, attendez de connaître les effets de TRIDURAL sur vous. TRIDURAL peut causer les effets suivants :

- somnolence,
- étourdissements ou
- vertige.

Ces effets peuvent se produire après la prise de la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs.

Les médicaments qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TRIDURAL :

- alcool, ce qui comprend les médicaments qui sont prescrits ou non et qui contiennent de l'alcool. Évitez de boire de l'alcool lorsque vous prenez TRIDURAL. Le mélange peut causer les effets suivants :

- somnolence,
- respiration inhabituellement lente ou faible,
- effets secondaires graves ou
- surdose fatale.
- autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur).
- anesthésiques généraux (médicaments utilisés durant l'intervention chirurgicale).
- benzodiazépines (médicaments qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété)
- antidépresseurs (pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur). **Ne prenez pas TRIDURAL** avec des inhibiteurs de la MAO (IMAO) ou si vous avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours.
- médicaments utilisés pour traiter les désordres psychologiques ou émotionnels graves (comme la schizophrénie).
- 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 (comme coumadin) et d'autres anticoagulants (utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins).
- médicaments antirétroviraux (utilisés pour traiter les infections virales).
- certains médicaments pour le cœur (comme les bêtabloquants).
- les médicaments utilisés pour le traitement des migraines (p.ex. triptans).
- la carbamazépine peut augmenter le métabolisme du tramadol et réduire l'effet analgésique.

Comment prendre TRIDURAL :

Avalez entier. Évitez de couper, casser, écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé. Cette modification peut être dangereuse et elle peut vous nuire ou même vous être fatale.

Posologie initiale habituelle pour les adultes :

Les comprimés de TRIDURAL doivent être pris une fois par jour, au petit-déjeuner, à peu près au même moment chaque jour. Ne prenez pas une autre dose au cours des mêmes 24 heures.

Vous ne devez pas prendre plus que la dose maximale recommandée de 300 mg de TRIDURAL par jour. Le fait de dépasser cette recommandation peut entraîner une dépression respiratoire (une respiration peu profonde et lente), des convulsions, le coma, un arrêt cardiaque et la mort.

Votre dose est calculée et personnalisée exclusivement pour vous.

Votre dose de TRIDURAL sera clairement indiquée sur l'étiquette de votre médicament.

Assurez-vous de suivre scrupuleusement la posologie prescrite par votre médecin. N'augmentez pas et ne réduisez pas votre dose sans d'abord consulter votre médecin.

Réexaminez votre douleur périodiquement avec votre médecin, afin de déterminer si vous avez toujours besoin de prendre du TRIDURAL. Assurez-vous d'utiliser TRIDURAL pour traiter seulement le problème médical pour lequel il a été prescrit.

Si votre posologie est modifiée par votre médecin, assurez-vous d'en prendre note par écrit au moment où votre médecin vous appelle ou vous voit, et suivez les nouvelles directives à la lettre.

Si votre douleur augmente ou si vous présentez des effets secondaires en raison de la prise de TRIDURAL, communiquez avec votre médecin immédiatement.

Chez les patients souffrant des problèmes rénaux, le temps entre chaque dose peut être plus long. Parlez-en à votre médecin.

Arrêter la prise de votre médicament :

Si vous prenez TRIDURAL depuis plusieurs jours, vous ne devez pas interrompre soudainement la prise du médicament. Vous devez demander des instructions à votre médecin, afin de savoir comment arrêter la prise de façon progressive. Vous devez procéder sans hâte, afin d'éviter des symptômes déplaisants, notamment :

- douleurs musculaires,
- diarrhée,
- chair de poule,
- perte d'appétit,
- nausée,
- nervosité ou agitation,
- douleur,
- écoulement nasal,
- éternuements,
- tremblements ou frissons,
- crampes d'estomac,
- rythme cardiaque rapide (tachycardie),
- raideurs,
- troubles du sommeil,
- augmentation inhabituelle de la transpiration,
- fièvre inexplicée,
- symptômes des voies respiratoires supérieures,
- faiblesse,
- bâillements,
- et rarement, hallucinations.

Renouveler votre ordonnance de TRIDURAL :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'autres comprimés de TRIDURAL. Donc, il est important de communiquer avec votre médecin avant d'épuiser vos doses.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de TRIDURAL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Voici quelques signes d'une surdose :

- respiration inhabituellement lente ou faible,
- étourdissements,
- confusion,
- somnolence extrême.

Si vous avez pris par mégarde une surdose de TRIDURAL, contactez immédiatement votre médecin, l'urgence de l'hôpital le plus près de chez vous ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne vous sentez pas malade.

Dose oubliée :

Il est très important de ne pas oublier de prendre une dose. Si vous oubliez de prendre une ou des doses, prenez la dose suivante au moment prévu et selon la quantité habituelle. Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous oubliez plusieurs doses successives, consultez votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament.

Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances supplémentaires de ce médicament auprès d'un autre médecin – à moins que la responsabilité de la prise en charge de votre douleur n'ait été transférée à un autre médecin.

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

En prenant TRIDURAL, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- somnolence,
- insomnie,
- étourdissements,
- évanouissements,
- nausée, vomissements, faible appétit,
- sécheresse de la bouche,
- maux de tête,
- troubles de la vision,
- faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés,
- démangeaisons,
- transpiration,
- constipation,
- baisse de libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité.

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien au sujet des façons de prévenir la constipation, lorsque vous commencez à utiliser TRIDURAL.

Cette liste des effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets secondaires inattendus pendant que vous prenez TRIDURAL, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENTS			
Diminution du taux de sucre dans le sang (hypo-glycémie) : étourdissements, perte d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, transpiration.			√
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles faibles ou un tonus musculaire faible, peau moite et froide.			√
Dépression respiratoire : Respiration lente, superficielle ou faible.			√
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Occlusion intestinale (impaction) : douleur abdominale, constipation grave, nausée.			√
Sevrage : nausée, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau moite et froide, douleurs musculaires, perte d'appétit, transpiration.		√	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques.		√	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements, vertige.	√		
Syndrome sérotoninergique: agitation ou nervosité, spasme ou perte de contrôle musculaire, tremblement, diarrhée.			√

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Nous vous encourageons à signaler des effets secondaires graves ou imprévus à Santé Canada. Les renseignements serviront à étudier de nouvelles préoccupations relatives à la sécurité des produits de santé. En tant que consommateur, vous contribuez ainsi à améliorer l'utilisation sans risque des produits de santé.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

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 :

Conservez les comprimés de TRIDURAL à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Gardez les comprimés de TRIDURAL inutilisés ou expirés dans un endroit sécuritaire, afin de prévenir le vol, le mésusage ou l'exposition accidentelle.

Ne donnez pas ce médicament à une autre personne que celle à qui il a été prescrit puisque cela pourrait lui nuire sérieusement.

N'utilisez pas les comprimés de TRIDURAL après leur date d'expiration. Tous les médicaments dont la date est expirée doivent être retournés au pharmacien.

Gardez TRIDURAL hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Une surdose accidentelle de TRIDURAL chez un enfant est dangereuse et peut causer la mort.

Élimination :

Il ne faut jamais jeter TRIDURAL aux ordures ménagères où les enfants et les animaux de compagnie peuvent le trouver. Il faut apporter le médicament à une pharmacie où il sera éliminé de façon adéquate.

Pour en savoir davantage au sujet de TRIDURAL:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), sur le site Web du fabricant www.paladinlabs.com, ou en téléphonant au 1-888-867-7426.

Ce dépliant a été rédigé par Laboratoires Paladin inc.

Dernière révision 20 décembre 2016