

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^NDURELA®

Chlorhydrate de tramadol

Capsules à libération prolongée à 100, 200 et 300 mg, voie orale

Analgésique opioïde

Cipher Pharmaceuticals Inc.
5750 Explorer Drive, Suite 404
Mississauga (Ontario) L4W 5K9

Date d'approbation initiale :
30 août 2011

Date de révision :
3 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 255293

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	03/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Abus du médicament, toxicomanie, dépendance et mésusage	03/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique	03/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire	03/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration.....	10
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	22
7.1.1 Femmes enceintes	23
7.1.2 Allaitement.....	24
7.1.3 Enfants	24
7.1.4 Personnes âgées.....	24
8 EFFETS INDÉSIRABLES	24
8.1 Aperçu des effets indésirables	24
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	25

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	27
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	28
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	28
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	29
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	29
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	29
9.3	Interactions médicament-comportement	30
9.4	Interactions médicament-médicament	30
9.5	Interactions médicament-aliment	32
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	32
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	33
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
10.1	Mode d'action	33
10.2	Pharmacodynamie.....	33
10.3	Pharmacocinétique.....	35
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	39
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	39
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	40
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	40
14	ESSAIS CLINIQUES	40
14.1	Essais cliniques par indication.....	40
15	MICROBIOLOGIE	42
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	43
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DURELA (capsules de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée) est indiqué pour :

- le soulagement chez l'adulte de la douleur modérée à modérément grave qui requiert un traitement continu pendant quelques jours ou plus.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir les sections [7.1.4, Personnes âgées](#) et [10.3, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

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 (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles au tramadol, à d'autres analgésiques opioïdes ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour en obtenir la liste complète, veuillez consulter la section [6, FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Patients atteints d'une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. une occlusion intestinale, un rétrécissement), de toute maladie ou de toute atteinte du transit intestinal (p. ex. iléus de n'importe quel type).
- Patients chez qui une chirurgie abdominale est soupçonnée (p. ex. appendicite aiguë ou pancréatite).
- Toute situation où les opioïdes sont contre-indiqués, incluant l'intoxication aiguë avec l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques à action centrale, les opioïdes ou les médicaments psychotropes. Le tramadol peut aggraver la dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire chez ces patients.
- Patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (ou dans les 14 jours suivant un tel traitement).
- Insuffisance rénale et/ou hépatique grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et/ou classe C de Child-Pugh).
- Patients ayant des douleurs mineures, intermittentes ou de courte durée qui peuvent être traitées avec d'autres médicaments contre la douleur.

- Prise en charge de la douleur périopératoire.
- Patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, d'une maladie pulmonaire obstructive ou d'un état de mal asthmatique.
- Patients présentant une dépression respiratoire marquée, des taux sériques élevés de dioxyde de carbone et un cœur pulmonaire.
- Patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs.
- Patients atteints de grave dépression du SNC, présentant une pression élevée du liquide céphalorachidien, une pression intracrânienne élevée ou une blessure à la tête.
- Grossesse, allaitement ou patientes en phase de travail et d'accouchement (voir les sections [3, ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Enfants ou adolescents de moins de 18 ans ayant subi une amygdalectomie ou une adénoïdectomie en raison d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- Enfants de moins de 12 ans.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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 des risques accrus de surdose et de décès que présentent les préparations opioïdes à libération prolongée, il faut administrer DURELA seulement aux patients chez qui d'autres options thérapeutiques sont inefficaces ou intolérables (p. ex. les analgésiques non opioïdes), ou qui sont autrement inadéquates pour effectuer une prise en charge efficace de la douleur (p. ex. les opioïdes à libération immédiate) (voir la section [4.1, Considérations posologiques](#)).
- **Dépendance, abus et mésusage**
DURELA est associé à des risques de dépendance aux opioïdes, d'abus et de mésusage pouvant entraîner un surdosage et provoquer le décès. Il faut évaluer le niveau de risque de chaque patient avant de lui prescrire DURELA, et il faut surveiller tous les patients de façon périodique, dans l'éventualité où ces comportements ou troubles se produiraient (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Abus du médicament, toxicomanie, dépendance et mésusage](#)). DURELA doit être conservé de façon sécuritaire, afin d'éviter le vol ou le mésusage.
- **Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE**
L'utilisation de DURELA peut entraîner une dépression respiratoire grave, mortelle ou potentiellement mortelle. Les nourrissons exposés *in utero* ou par l'intermédiaire du lait maternel risquent de souffrir d'une dépression respiratoire potentiellement mortelle à l'accouchement ou lorsqu'ils sont allaités. Il faut surveiller les patients, dans l'éventualité où une dépression respiratoire se produirait, surtout au début de l'utilisation de DURELA ou après une augmentation de la dose.

Les capsules DURELA doivent être avalées entières; le fait d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les capsules à libération prolongée DURELA peut causer la libération rapide du médicament et l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de chlorhydrate de tramadol (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)). En outre, informer les patients des dangers liés à la prise d'opioïdes, y compris le danger de surdose mortelle.

- **Exposition accidentelle**
L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose de DURELA, surtout chez les enfants, peut causer une surdose mortelle de chlorhydrate de tramadol (voir la section [11, ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#) pour obtenir des instructions sur l'élimination adéquate du produit).
- **Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes**
L'utilisation prolongée de DURELA chez la mère durant la grossesse peut causer un syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, qui peut être mortel (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes](#)).
- **Interaction avec l'alcool**
La co-ingestion d'alcool et de DURELA peut occasionner une augmentation des concentrations plasmatiques et une surdose potentiellement mortelle de chlorhydrate de tramadol (voir les sections [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \(notamment les benzodiazépines et l'alcool\)](#) et [9.4, Interactions médicament-médicament](#)).
- **Risques associés à l'usage concomitant de benzodiazépines ou d'autres agents dépresseurs du SNC**
L'usage concomitant d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès (voir les sections [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \(notamment les benzodiazépines et l'alcool\)](#) et [9.4, Interactions médicament-médicament](#)).
- Réserver l'usage concomitant de DURELA et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients à qui les autres options de traitement ne conviennent pas.
- Limiter les doses et les durées au minimum requis.
- Surveiller chez les patients l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il faut administrer DURELA seulement aux patients chez qui d'autres options thérapeutiques sont inefficaces ou intolérables (p. ex. analgésiques non opioïdes) ou qui sont autrement inadéquates pour effectuer une prise en charge efficace de la

douleur (p. ex. opioïdes à libération immédiate).

- Toutes les doses d'opioïdes risquent d'entraîner des effets indésirables, mortels ou non. Plus la dose est élevée, plus le risque est grand. Il faut évaluer le niveau de risque de chaque patient avant de lui prescrire DURELA, car la probabilité de survenue d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, du niveau de douleur ainsi que du seuil de tolérance du patient. De plus, le niveau de douleur devrait être évalué régulièrement afin de confirmer la dose la plus appropriée et la nécessité de continuer d'utiliser DURELA (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)).
- Il n'est pas recommandé de prendre plus d'une dose dans un intervalle de 24 heures; l'ingrédient actif contenu dans les capsules DURELA est libéré de manière continue durant 24 heures.
- Il faut utiliser DURELA avec précaution dans les 12 dernières heures de la période préopératoire et dans les premières 12 à 24 heures de la période postopératoire (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires](#)).
- DURELA n'est pas recommandé pour le traitement de la douleur mineure ou de la douleur aiguë de courte durée, qui peuvent être soulagées adéquatement par des analgésiques moins puissants, lorsque le risque d'effets secondaires liés aux opioïdes n'est pas justifié en regard du bienfait escompté.
- En raison de différences possibles dans les propriétés pharmacocinétiques, les capsules DURELA ne sont pas interchangeables avec d'autres produits contenant du tramadol à libération prolongée.
- On ne doit pas excéder la dose quotidienne maximale recommandée de DURELA.
- DURELA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Généralités** : DURELA est conçu pour permettre une seule dose quotidienne, soit une dose dans un intervalle de 24 heures. Le traitement par DURELA doit être entrepris avec la dose la plus faible (100 mg). La dose quotidienne maximale est de 300 mg.

L'ajustement de la posologie est la clé du succès dans le traitement par les analgésiques opioïdes. L'optimisation des doses en fonction du soulagement de la douleur de l'individu doit cibler l'administration régulière de la dose la plus faible de tramadol à libération contrôlée (DURELA) qui produira comme résultat global un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets secondaires tolérables.

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient. Chez les patients recevant DURELA, il est recommandé que la posologie soit ajustée lentement, en laissant généralement passer un intervalle de 5 jours entre chaque modification posologique jusqu'à l'obtention d'un soulagement satisfaisant de la douleur pendant 24 heures d'affilée, accompagné d'effets secondaires tolérables.

- **Adultes** : La dose initiale habituelle de DURELA est d'une capsule de 100 mg par jour. Si un soulagement adéquat de la douleur n'a toujours pas été obtenu, la dose devrait être augmentée graduellement. La dose quotidienne maximale recommandée est de 300 mg.
- **Patients qui ne reçoivent pas d'opioïdes ou de produits contenant du tramadol à libération immédiate** : La dose initiale habituelle de DURELA pour les patients qui n'ont jamais pris d'opioïdes ou de produits à base de tramadol à libération immédiate est de 100 mg par 24 heures.
- **Patients qui reçoivent actuellement des opioïdes ou des produits contenant du tramadol à libération immédiate** : Les patients qui prennent actuellement d'autres opioïdes ou d'autres préparations orales de tramadol à libération immédiate peuvent passer aux capsules DURELA à la même posologie ou à la posologie la plus faible et la plus proche de la dose quotidienne totale actuelle de tramadol.
- **Personnes âgées (> 65 ans)** : Puisque la demi-vie d'élimination du tramadol peut être plus longue chez les patients âgés, une dose initiale de 100 mg par jour est recommandée. Des cas de dépression respiratoire se sont déjà produits chez des patients âgés après l'administration d'une première dose élevée d'opioïdes, lorsqu'il s'agissait de patients qui ne toléraient pas les opioïdes ou lorsque les opioïdes étaient co-administrés avec d'autres agents déprimeurs de la respiration. La première dose de DURELA doit être faible, et il convient de l'augmenter lentement jusqu'à obtention de l'effet souhaité (voir les sections [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).
- **Enfants (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de DURELA n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser DURELA chez les patients de moins de 18 ans.
- **Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique** : La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une dose initiale de 100 mg par jour est recommandée. L'augmentation posologique devrait se faire sous surveillance étroite. Le tramadol est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et/ou classe C de Child-Pugh, voir la section [2, CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Utilisation concomitante avec des médicaments non opioïdes** : Si un analgésique non opioïde est administré, le traitement peut continuer. Si le 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 DURELA en même temps que les doses habituelles d'autres analgésiques non opioïdes.
- **Prise en charge des patients ayant besoin de médicaments de secours** : Si des médicaments de secours sont nécessaires pour des épisodes de douleur lors des ajustements appropriés de la dose de DURELA, des agents comme de l'acétaminophène, de l'ibuprofène ou du tramadol à libération immédiate peuvent être administrés. Les produits à base de fentanyl ne devraient pas être utilisés comme médicament de secours chez les patients qui prennent DURELA. Si le tramadol à libération immédiate est utilisé comme médicament de secours, la dose quotidienne totale de tramadol ne doit pas dépasser 300 mg. Le choix du médicament de secours devrait être basé sur l'état de

chaque patient. Pour les patients chez qui la posologie a été augmentée à la dose d'entretien recommandée sans avoir obtenu un effet analgésique adéquat, la dose quotidienne totale peut être augmentée, et ce, dans la mesure où les effets secondaires le permettent.

- **Ajustement posologique** : L'ajustement de la posologie est la clé du succès dans le traitement par les analgésiques opioïdes. **L'optimisation adéquate des doses, calculée pour chaque cas en fonction du soulagement de la douleur, doit viser l'administration de la dose la plus faible possible permettant d'atteindre l'objectif global du traitement, soit le soulagement satisfaisant de la douleur, avec 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 et abandon du traitement** : La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, se produit habituellement lors de l'administration d'opioïdes, notamment DURELA, sur une longue période. Des symptômes de sevrage (d'abstinence) peuvent survenir à la suite d'une interruption soudaine du traitement. Parmi ces symptômes, on peut noter les courbatures, la diarrhée, l'horripilation, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, 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, la faiblesse et les bâillements. Les autres symptômes qui ont été observés moins fréquemment avec l'arrêt de DURELA comprennent : crises de panique, anxiété grave et paresthésies.

Après un soulagement efficace de la douleur modérée à intense, des tentatives périodiques de réduction de la dose d'opioïde doivent être faites. Une réduction des doses ou une interruption complète du traitement peuvent devenir possibles en raison d'un changement de l'état du patient ou de son état mental. Chez les patients qui suivent un traitement de longue durée, il faut réduire progressivement la dose du médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour maîtriser la douleur. Chez les patients qui suivent un traitement approprié aux analgésiques opioïdes et chez qui on réduit progressivement la dose du médicament, ces symptômes sont habituellement légers (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La réduction de la dose doit être effectuée sous surveillance médicale.

Le patient doit être informé que la réduction de la dose ou l'arrêt de la prise des opioïdes diminue leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être repris, le patient doit commencer à la dose la plus faible et l'augmenter progressivement pour éviter un surdosage.

Les analgésiques opioïdes peuvent n'être que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, la névralgie post-zostérienne, les douleurs lancinantes, la douleur liée à l'activité et certaines formes de maux de tête. Cela ne veut pas dire que les patients atteints d'un cancer avancé qui souffrent de certaines de ces formes de douleur ne devraient pas avoir droit à un essai adéquat d'analgésiques opioïdes, mais il pourrait être nécessaire de diriger ces patients vers d'autres formes de traitement de la douleur plus tôt.

4.4 Administration

Les capsules DURELA doivent être avalées entières; le fait d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les capsules à libération prolongée de DURELA peut causer la libération rapide du médicament et l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de chlorhydrate de tramadol (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

DURELA peut être pris avec ou sans nourriture, avec un verre d'eau.

DURELA n'est pas indiqué pour une administration par voie rectale.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il devrait prendre sa dose suivante à l'heure habituelle et en quantité normale.

5 SURDOSAGE

Des décès causés par un surdosage ont été signalés après un abus ou un mésusage du tramadol, par l'ingestion, l'inhalation ou l'injection des capsules écrasées. Selon une analyse des rapports de cas, 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.

Symptômes de surdosage

Un surdosage aigu de 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, une bradycardie, une leucoencéphalopathie toxique, une leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée, l'hypotension et le décès. De plus, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés lors d'un surdosage.

Traitement d'un surdosage

Dans le traitement du surdosage, on doit principalement se concentrer sur le rétablissement de la perméabilité des voies respiratoires et le maintien d'une ventilation adéquate avec des mesures de soutien générales. Les mesures de soutien (y compris oxygène et vasopresseurs) doivent 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 causés par un surdosage au tramadol, mais pas tous, le risque de crises convulsives est accru même avec l'administration de naloxone.

Seule une faible quantité de tramadol est éliminée du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. Par conséquent, l'hémodialyse ou l'hémofiltration seules pour le traitement d'une intoxication aiguë au tramadol ne suffisent pas.

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération prolongée de 100 mg, 200 mg et 300 mg	Amidon de maïs, laque de calcium D&C rouge n° 7 (E180), laque d'aluminium D&C jaune n° 10, Eudragit NE 30D, laque d'aluminium FD&C bleu n° 2 (E132), gélatine, hypromellose, lactose monohydraté 200 mesh, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone K30, propylène glycol, gomme laque, émulsion de siméthicone, glycolate sodique d'amidon, stéarate de saccharose, talc et dioxyde de titane

Description

La capsule DURELA renferme à la fois un noyau qui libère rapidement du tramadol et des perles microporeuses qui libèrent du tramadol de façon continue durant l'intervalle posologique de 24 heures.

DURELA est offert sous forme de capsules de gélatine blanches et dures portant les inscriptions suivantes :

Capsules de 100 mg : Capsules blanches avec les inscriptions « **G 252** » sur le capuchon et « **100** » entre les lignes sur le corps en encre bleue, dans des flacons de 30 capsules.

Capsules de 200 mg : Capsules blanches avec les inscriptions « **G 253** » sur le capuchon et « **200** » entre les lignes sur le corps en encre violette, dans des flacons de 30 capsules.

Capsules de 300 mg : Capsules blanches avec les inscriptions « **G 254** » sur le capuchon et « **300** » entre les lignes sur le corps en encre rouge, dans des flacons de 30 capsules.

Les capsules sont constituées d'un composant à libération immédiate et d'un composant à libération prolongée, comme indiqué ci-après :

Posologie	Noyau à libération immédiate	Perles à libération prolongée
100 mg	25 mg	75 mg
200 mg	50 mg	150 mg
300 mg	50 mg	250 mg

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3, ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Les capsules DURELA doivent être avalées entières et ne devraient pas être brisées, mâchées, dissoutes ou broyées puisque ceci peut provoquer la libération rapide et l'absorption d'une dose excessive de tramadol, ce qui peut être fatal.

Il convient d'avertir les patients de ne jamais donner de capsules DURELA (chlorhydrate de tramadol) à quelqu'un d'autre que la personne à qui ce médicament a été prescrit, car un usage inapproprié de ce produit peut entraîner de graves conséquences médicales, y compris le décès. DURELA doit être conservé de façon sécuritaire afin d'éviter le vol ou le mésusage.

DURELA doit être prescrit seulement par les personnes qui ont de l'expérience dans l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge de patients qui prennent des opioïdes puissants pour le traitement de la douleur, la détection et la prise en charge de la dépression respiratoire, ainsi que l'utilisation d'antagonistes d'opioïdes.

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

Une 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. Dans un tel cas, il peut être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de tramadol ou de prescrire un autre opioïde.

- **Abus du médicament, toxicomanie, dépendance et mésusage** : Comme tous les opioïdes, DURELA est un médicament susceptible d'être utilisé de manière abusive ou de faire l'objet de mésusage, ce qui peut entraîner un surdosage et provoquer la mort. Par conséquent, DURELA doit être prescrit et manipulé avec prudence.

DURELA doit être pris par voie orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers, et ne doivent pas être mâchés ni écrasés. L'abus de médicaments administrés par voie orale est susceptible d'entraîner des réactions indésirables graves, y compris le décès.

Il convient d'évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de dépendance à ces médicaments chez tous les patients avant de leur en prescrire. Chez tous les patients qui reçoivent des opioïdes, il faut systématiquement surveiller l'apparition de signes de mésusage et d'abus. DURELA ne devrait pas être utilisé chez les patients ayant une dépendance aux opioïdes puisqu'il ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine, même s'il s'agit d'un agoniste opioïde.

Une attention particulière doit être accordée à l'utilisation d'opioïdes, comme DURELA, chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool et de drogues illicites ou de

médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations au sujet de l'abus, de la dépendance et du détournement ne doivent pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

- **Risque de surdosage** : DURELA ne devrait pas être pris en dose plus élevée que celle recommandée par le médecin. La prescription judicieuse de tramadol est essentielle à l'utilisation sécuritaire de ce médicament. Chez les patients qui sont déprimés ou suicidaires, on devrait songer à l'utilisation d'analgésiques non narcotiques. Les conséquences potentielles graves d'une surdose de DURELA sont la dépression du système nerveux central, la dépression respiratoire et le décès. 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 la section [5. SURDOSAGE](#)).

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

- **Renseignements sur les conseils à donner aux patients** : Une fiche de renseignements doit être fournie au patient au moment de lui remettre les capsules DURELA.

Le médecin doit donner les directives suivantes aux patients qui reçoivent DURELA :

1. Les patients doivent être informés que toute ingestion accidentelle ou utilisation par une personne (incluant les enfants) autre que celle à qui le médicament a été prescrit peut engendrer des conséquences graves et même fatales.
2. Les patients doivent être avisés que DURELA contient du tramadol, qui est un analgésique opioïde.
3. Les patients doivent être avisés que DURELA doit être pris seulement tel qu'indiqué. La posologie de DURELA ne doit pas être ajustée sans consulter un médecin.
4. Les capsules DURELA doivent être avalées entières (et non brisées, mâchées, dissoutes ou broyées) en raison du risque d'une surdose mortelle de tramadol.
5. On doit aviser le patient de signaler tout épisode de douleur ou d'effets indésirables lors du traitement. Une posologie personnalisée est essentielle pour tirer le plus de bienfaits possible de ce médicament.
6. Les patients ne doivent pas prendre DURELA avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (tranquillisants, somnifères) car de dangereux effets additifs peuvent surgir, ce qui peut donner lieu à de graves séquelles ou au décès.
7. Les patients doivent être avisés que de rares réactions anaphylactoïdes graves ont été signalées et que les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactoïdes à la codéine ou à d'autres opioïdes pourraient courir un risque accru; ils ne doivent donc pas prendre de tramadol.
8. Les patients doivent être avisés que DURELA peut augmenter le risque de crises convulsives, surtout lorsqu'il est pris à une dose plus élevée que la dose recommandée ou en concomitance avec des ISRS, des antidépresseurs tricycliques ou d'autres composés tricycliques ou autres opioïdes.
9. Il faut conseiller aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien si d'autres médicaments sont utilisés ou seront utilisés avec DURELA.
10. Les patients doivent être avisés que s'ils suivent un traitement par DURELA et qu'un arrêt de traitement est envisagé, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de DURELA plutôt que d'arrêter brusquement la prise du médicament, ceci en raison du risque de symptômes de sevrage.

11. Les patients doivent être avisés des effets indésirables les plus fréquents qui peuvent se manifester lors de la prise de DURELA : constipation, étourdissements, nausées, somnolence et vomissements.
12. Les patients doivent être avisés que DURELA peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, et peut affaiblir les capacités mentales/physiques requises pour l'exercice de tâches potentiellement dangereuses (p. ex. conduire, utiliser de la machinerie). Il est à conseiller aux patients qui entreprennent un traitement par DURELA ou dont la dose a récemment été ajustée qu'ils doivent éviter de conduire ou d'utiliser de la machinerie à moins d'avoir une tolérance aux effets de DURELA.
13. Les patients doivent être informés du potentiel inhérent d'abus lié à DURELA. Ils doivent protéger ce produit contre le vol ou le mésusage.
14. Les patients doivent être avisés que DURELA ne devrait jamais être donné à toute personne autre que celle à qui il a été prescrit.
15. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer qui tombent enceintes ou qui prévoient l'être de consulter un médecin avant d'entreprendre ou de continuer un traitement par DURELA. Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas utiliser DURELA.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir les données obtenues chez les animaux à la section [16, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

- **Hypotension** : L'administration de chlorhydrate de tramadol peut causer une hypotension grave 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 simultanée de médicaments comme les phénothiazines et d'autres tranquillisants, les sédatifs ou les hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Chez ces patients, il faut surveiller les signes d'hypotension après le début ou l'ajustement posologique de DURELA.

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

- **Prolongation de l'intervalle QTc** : L'effet du tramadol sur l'intervalle QT/QTc a été évalué dans le cadre d'une étude spécialisée à répartition aléatoire, à double insu, à quatre permutations, contrôlée par placebo et par groupe témoin positif sur l'ECG à doses multiples chez des sujets sains (N = 62). L'étude a consisté à administrer du tramadol à une dose supra-thérapeutique de 100 mg toutes les 6 heures les jours 1 à 3 (400 mg/jour) et une dose unique de 100 mg le jour 4 ou 150 mg toutes les 6 heures (600 mg/jour) les jours 1 à 3 et une dose unique de 150 mg le jour 4. La variation moyenne maximale ajustée en fonction du placebo par rapport à la valeur de référence de l'intervalle QTcF était de 5,5 ms (IC à 90 % : 3,2; 7,8) dans le groupe de traitement à 400 mg/jour et de 6,5 ms (IC à 90 % : 4,1; 8,8) dans le groupe de traitement à 600 mg/jour. Les deux variations sont survenues après 8 heures (voir la section [10.2, PHARMACODYNAMIE, Électrophysiologie cardiaque](#)). Dans le cadre de la pharmacovigilance sur les produits contenant du tramadol après leur mise en marché, de rares cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés lors d'une surdose (voir les sections [8.5, Effets indésirables observés après la mise en marché](#), [9.4, Interactions médicament-médicament, Médicaments qui allongent l'intervalle QTc](#) et [5, SURDOSAGE](#)).

De nombreux médicaments qui causent un allongement de l'intervalle QTc sont soupçonnés d'augmenter le risque de torsade de pointes. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc produit par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou peut se manifester chez un patient par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle dure, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Il faut faire particulièrement attention lorsqu'on administre DURELA aux patients chez qui on soupçonne un risque accru de torsade de pointes durant le traitement par un médicament qui allonge l'intervalle QTc.

Les facteurs de risque de torsade de pointes dans la population en général comprennent entre autres les suivants :

- sexe féminin;
- âge \geq 65 ans;
- allongement de l'intervalle QT/QTc au départ;
- présence de variantes génétiques pathologiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, en particulier le syndrome du QT long congénital;
- antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- cardiopathie (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie du ventricule gauche, cardiomyopathie, trouble de la conduction);
- antécédents d'arythmie (en particulier arythmies ventriculaires, fibrillation auriculaire ou rétablissement récent du rythme après une fibrillation auriculaire);
- déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie);
- bradycardie (< 50 battements par minute);
- événements neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- déficits nutritionnels (p. ex. troubles de l'alimentation, régimes alimentaires extrêmes);
- diabète de type 2;
- neuropathie autonome.

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments qui allongent l'intervalle QTc devraient dispenser des conseils à leurs patients concernant la nature et les effets des changements électrocardiographiques, les maladies et troubles sous-jacents considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicamenteuses démontrées et anticipées, les symptômes évocateurs d'une arythmie, les stratégies de gestion du risque et d'autres renseignements touchant l'utilisation du médicament.

Dépendance/tolérance

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

La dépendance physique et la tolérance sont le reflet de l'adaptation neurologique des récepteurs opioïdes à une exposition chronique à un opioïde; elles n'ont rien à voir avec un abus et une dépendance. La tolérance et la dépendance physique peuvent se manifester

après une administration répétée d'opioïdes, et en soi, elles ne constituent pas la preuve d'un trouble de dépendance ou d'abus.

Le tramadol peut entraîner une dépendance psychologique et physique du même type que la morphine (opioïde mu). Cet agent a été associé à un état de manque, à des comportements toxicophiles et à une accoutumance. Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés en lien avec le tramadol. DURELA ne doit pas être utilisé chez les patients dépendants aux opioïdes. Le tramadol peut ramener une dépendance physique chez les patients qui ont déjà présenté une telle dépendance ou qui ont fait usage d'autres opioïdes sur de longues périodes. Chez les patients ayant tendance à abuser des médicaments ou des drogues ou ayant des antécédents de dépendance aux médicaments ou aux drogues, et chez les patients qui font usage d'opioïdes sur de longues périodes, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par DURELA.

- **Symptômes de sevrage** : Chez les patients qui suivent un traitement de longue durée, il faut réduire progressivement la prise du médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour maîtriser la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester 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 du traitement par un analgésique opioïde, on compte : courbatures, diarrhée, horripilation, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes abdominales, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicite, faiblesse et bâillements (voir les sections [8. EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4.2. Dose recommandée et modification posologique](#)).
- **Syndrome de sevrage néonatal (SSNN) aux opioïdes** : L'utilisation prolongée d'opioïdes chez la mère durant la grossesse peut causer des signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez les adultes, le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes peut être mortel.

Le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes se présente comme de l'irritabilité, de l'hyperactivité et un cycle de sommeil anormal, des cris aigus, des tremblements, des vomissements, de la diarrhée et une absence de gain de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal 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 utilisation de la mère, et de la capacité du nouveau-né à éliminer le produit.

L'emploi de DURELA est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir la section [2. CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Utilisation chez les patients qui ont une dépendance à la drogue ou à l'alcool** : DURELA est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de dépendance. Chez les personnes dépendantes à la drogue ou à l'alcool, que les personnes consomment actuellement ou qu'elles soient en rémission, ce médicament est utilisé adéquatement lorsqu'il sert à la prise en charge de la douleur qui nécessite un analgésique opioïde. Les patients ayant des antécédents de dépendance à la drogue ou à l'alcool peuvent courir un risque accru de devenir dépendants à DURELA, à moins que le médicament ne soit utilisé avec une extrême prudence et en étant bien conscient des

risques.

DURELA doit être pris par voie orale seulement. Une utilisation abusive des capsules à libération prolongée peut être faite en brisant, broyant, mâchant, renflant ou injectant le produit dissous. Ces pratiques entraîneront la libération non contrôlée de l'opioïde, ce qui entraîne un risque important de surdose et de décès pour la personne qui en fait une telle utilisation abusive. Ce risque augmente avec l'abus concomitant d'alcool et d'autres substances. Avec l'abus parentéral, les excipients de la capsule pourraient entraîner une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, ainsi qu'un risque accru d'endocardite et de lésion valvulaire cardiaque.

L'abus et la toxicomanie sont des concepts séparés et distincts de la dépendance physique et de la tolérance. De plus, l'abus des opioïdes peut survenir en l'absence d'une véritable toxicomanie et se caractérise par une mauvaise utilisation à des fins non médicales, souvent en association avec d'autres substances psychoactives. La tolérance ainsi que la dépendance physique et psychologique peuvent apparaître à la suite de l'administration répétée d'opioïdes, et ne sont pas en soi une preuve de trouble de toxicomanie ou d'abus.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

DURELA peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite d'une automobile et la manipulation de machinerie lourde. Le patient prenant ce médicament devrait être averti en conséquence. Il faut également aviser les patients au sujet des effets combinés du chlorhydrate de tramadol et d'autres déprimeurs du SNC, ce qui comprend d'autres opioïdes, la phénothiazine, les sédatifs ou les hypnotiques et l'alcool.

Endocrinien/métabolisme

- **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 ou les patients qui prennent des médicaments concomitants qui peuvent causer l'hyponatrémie (p. ex. antidépresseurs, benzodiazépines ou diurétiques). Dans certains rapports, l'hyponatrémie semble avoir été le résultat du syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). La situation a été rétablie grâce à l'interruption du traitement par le tramadol et à un traitement approprié (p. ex. une restriction liquidienne). Durant le traitement par DURELA, il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'hyponatrémie chez les patients présentant des facteurs de risque.

Gastro-intestinal

Il a été montré que le chlorhydrate de tramadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité du côlon. Le chlorhydrate de tramadol peut nuire au diagnostic ou à l'évolution clinique des patients ayant des atteintes abdominales aiguës (voir la section [2. CONTRE-INDICATIONS](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

DURELA est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (voir la section [2. CONTRE-INDICATIONS](#)). La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. DURELA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie du foie.

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 : prurit, urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson, notamment. 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 de tramadol (voir la section [2. CONTRE-INDICATIONS](#)).

Neurologique

- **Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (notamment les benzodiazépines et l'alcool)** : DURELA doit être utilisé avec prudence et la dose doit être réduite durant l'administration concomitante d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et d'autres tranquillisants, de sédatifs hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde, un coma ou le décès peut se produire.

Des études d'observation ont montré que l'usage concomitant d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité liée aux médicaments en comparaison avec l'emploi d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de leurs propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable avec l'usage concomitant d'autres dépresseurs du SNC et d'analgésiques opioïdes (voir la section [9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, il faut prescrire la plus faible dose et la plus courte durée de traitement efficaces pour le traitement concomitant. Chez les patients recevant déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale plus faible de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC que celle indiquée en l'absence d'un opioïde, et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Si le traitement par analgésique opioïde est entrepris chez un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Surveiller étroitement chez les patients l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Aviser les patients et les soignants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque DURELA est utilisé avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Aviser les patients de ne pas conduire ou faire fonctionner de la machinerie lourde tant que les effets d'un traitement concomitant par benzodiazépine ou autre dépresseur du SNC et analgésique opioïde n'ont pas été déterminés. Évaluer chez les patients le risque de trouble d'abus de substance, y compris

d'abus et de mésusage d'opioïdes, et avertir les patients du risque de surdosage et de décès associé à l'emploi d'autres dépresseurs du SNC comme l'alcool et les drogues illicites (voir la section [9, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

DURELA ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car ce mélange augmente les risques d'effets secondaires dangereux, notamment le décès (voir les sections [2, CONTRE-INDICATIONS](#), [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Sédation](#) et [9, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La douleur grave a un effet antagoniste sur les actions subjectives et de dépression respiratoire des analgésiques opioïdes. Si la douleur cesse soudainement, ces effets peuvent se manifester très rapidement.

- **Pression intracrânienne accrue ou traumatisme crânien** : DURELA doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont une pression intracrânienne accrue ou qui ont subi un traumatisme crânien. Les effets dépresseurs respiratoires des opioïdes incluent en effet la rétention de dioxyde de carbone et la hausse secondaire de la pression du liquide céphalo-rachidien. Ces effets peuvent être considérablement amplifiés chez ces patients. En outre, les altérations pupillaires (myosis), la confusion, les vomissements et autres effets secondaires causés par le tramadol peuvent masquer l'existence, l'étendue ou l'évolution de la pathologie intracrânienne. Les cliniciens doivent également être très à l'affût de toute réaction indésirable lorsqu'ils évaluent l'altération de l'état mental chez ces patients s'ils prennent du tramadol (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépression respiratoire](#)).
- **Hyperalgésie induite par les opioïdes** : L'hyperalgésie induite par les opioïdes (*opioid induced hyperalgesia*, OIH) est une réponse paradoxale à un opioïde qui se traduit par une augmentation de la sensibilité à la douleur malgré la stabilité ou l'augmentation de l'exposition à cet opioïde. C'est une réaction différente de la tolérance, caractérisée par la nécessité d'administrer des doses d'opioïdes plus importantes pour obtenir le même effet de soulagement analgésique ou traiter les douleurs chroniques. Sur le plan clinique, l'OIH peut être associée à des doses élevées d'opioïdes, à un traitement par opioïdes de longue durée et à leur utilisation peropératoire. L'OIH peut se manifester par une augmentation inexplicable de la douleur, une douleur plus diffuse qu'avant ou la présence d'une douleur causée par des stimuli habituellement non douloureux (allodynie) sans aggravation de la maladie. Si l'on soupçonne la présence d'OIH, il convient de réduire la dose d'opioïdes ou d'effectuer un sevrage progressif, dans la mesure du possible. Il est raisonnable d'envisager une rotation des opioïdes ou une stratégie de prise en charge de la douleur par des analgésiques non opioïdes. Il n'existe actuellement pas de traitement bien établi de l'OIH.
- **Risque de crises convulsives** : Des crises convulsives ont été signalées chez des patients recevant du tramadol à des doses comprises dans l'intervalle posologique recommandé. Les cas signalés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance indiquent que le risque de crises convulsives est accru lorsque les doses de tramadol dépassent l'intervalle posologique recommandé. L'usage concomitant 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 antidépresseurs tricycliques (ATC) et autres composés tricycliques (p. ex. cyclobenzaprine, prométhazine);
- d'autres opioïdes.

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

- des inhibiteurs de la MAO (voir la section [2, CONTRE-INDICATIONS](#));
- des neuroleptiques; ou
- d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif.

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 surdose de tramadol peut accroître le risque de crises convulsives.

- **Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique** : La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est un trouble potentiellement mortel ayant été signalé avec le chlorhydrate de tramadol, y compris DURELA, surtout pendant son utilisation concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir la section [9, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (p. ex. tachycardie, bouffées congestives) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable quand, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, un des signes suivants est observé :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou inductible.

Si le traitement concomitant par DURELA et d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, une observation étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de la mise en route du traitement et des augmentations de la dose (voir la section [9, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). En cas de toxicité sérotoninergique soupçonnée, il faut envisager l'abandon des agents sérotoninergiques.

Considérations périopératoires

DURELA est contre-indiqué dans le soulagement de la douleur périopératoire. DURELA n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire pour prendre en charge la douleur postopératoire).

Dans le cas d'une cordotomie ou autre intervention planifiée de soulagement de la douleur, les patients ne devraient pas être traités avec DURELA pendant au moins 24 heures avant l'opération, et DURELA ne devrait pas être utilisé pendant la période postopératoire immédiate. Les médecins doivent personnaliser le traitement et passer des analgésiques parentéraux aux analgésiques oraux, selon le cas. Si le traitement par DURELA doit être poursuivi après le rétablissement postopératoire du patient, une nouvelle posologie correspondant aux nouveaux besoins analgésiques doit lui être administrée. Les risques de symptômes de sevrage chez les

patients ayant une tolérance aux opioïdes devraient être pris en charge en fonction du tableau clinique (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de sevrage](#)).

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire devrait être prise en charge par un professionnel de la santé ayant une expérience et une formation adéquates (par exemple, un anesthésiste).

Il a été montré que le chlorhydrate de tramadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité du côlon. L'iléus est une complication postopératoire fréquente, surtout après une intervention chirurgicale intra-abdominale lorsque des analgésiques opioïdes sont utilisés. Il faut surveiller attentivement les signes de motilité réduite du côlon chez les patients en période postopératoire qui reçoivent des opioïdes. Il faut également offrir une thérapie de soutien standard.

DURELA ne doit pas être utilisé au début de la période postopératoire (12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale) à moins que le patient ne soit ambulatoire et que la fonction gastro-intestinale ne soit normale.

Rénal

DURELA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir la section [2, CONTRE-INDICATIONS](#)). La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Respiratoire

- **Dépression respiratoire** : Des cas de dépression respiratoire grave, mortelle ou potentiellement mortelle ont été signalés lors de l'emploi d'opioïdes, même si le médicament est utilisé selon les recommandations. 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 prise en charge 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 chlorhydrate de tramadol doit être utilisé avec grande prudence chez les patients dont la réserve respiratoire est très faible ou qui sont atteints de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir la section [2, CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

Une dépression respiratoire potentiellement mortelle 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'utiliser la bonne dose de DURELA et le bon calendrier d'ajustement de la dose. Le fait de surestimer la dose de

DURELA lors de la substitution d'un autre produit opioïde peut causer une surdose fatale dès la première administration. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'analgésiques non opioïdes, si les circonstances le permettent (voir les sections [7.1, Populations particulières, Groupes vulnérables](#) et [4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Métabolisme ultrarapide du cytochrome P450 (CYP) 2D6** : Certaines personnes peuvent présenter un métabolisme lié au CYP2D6 très rapide. 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 potentiellement mortelle (voir les sections [7.1.2, Allaitement](#) et [9.2, Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 varie considérablement au sein de la population (voir la section [10.3, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Origine ethnique](#)).
- **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 respiratoire est très faible ou qui sont atteints d'hypoxie, d'hypercapnie ou de dépression respiratoire préexistante, surtout au début du traitement et lors de l'ajustement posologique de DURELA. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de DURELA peuvent réduire la fonction respiratoire jusqu'à provoquer l'apnée. Il faut donc envisager chez eux l'option des analgésiques non opioïdes dans la mesure du possible. L'utilisation de DURELA est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme aigu ou grave, de troubles obstructifs des voies respiratoires et d'état de mal asthmatique (voir la section [2, CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Apnée du sommeil** : Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels que des syndromes d'apnées du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris l'hypoxie du sommeil). Les opioïdes entraînent une augmentation proportionnelle à la dose du risque d'ACS. Il faut évaluer régulièrement les patients pour détecter la survenue d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante. Chez ces patients, il faut envisager de réduire la dose des opioïdes ou, au besoin, d'abandonner le traitement par les opioïdes, en utilisant les pratiques exemplaires de réduction des doses d'opioïdes (voir les sections [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#) et [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)).

7.1 Populations particulières

Groupes vulnérables

Le chlorhydrate de tramadol doit être administré avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool et de médicaments, et administré en doses réduites aux patients affaiblis et aux patients avec atteinte grave de la fonction pulmonaire ou atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdisme, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou de sténose urétrale.

Tout comme avec d'autres analgésiques, l'administration de DURELA peut compliquer l'évaluation clinique des patients présentant une affection abdominale aiguë.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

DURELA est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir les sections [2, CONTRE-INDICATIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

Patients atteints d'insuffisance rénale

DURELA est contre-indiqué chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min (voir les sections [2, CONTRE-INDICATIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

7.1.1 Femmes enceintes

Des études sur la reproduction animale n'ont révélé aucune preuve de danger lié au chlorhydrate de tramadol pour le fœtus. Toutefois, compte tenu du fait que des études sur la reproduction chez l'humain n'ont pas été menées, l'innocuité du tramadol pendant la grossesse n'a pas été établie. Puisque le chlorhydrate de tramadol traverse la barrière placentaire, DURELA est contre-indiqué chez les patientes enceintes (voir la section [2, CONTRE-INDICATIONS](#)).

Le rapport moyen entre la concentration sérique de tramadol dans les veines ombilicales et cette concentration dans les veines de la mère était de 0,83 chez 40 femmes qui ont reçu du tramadol durant le travail. L'emploi prolongé durant la grossesse peut engendrer une dépendance physique et des symptômes de sevrage post-partum chez le nouveau-né. Des cas de crises convulsives néonatales, de syndrome de sevrage néonatal, de mort fœtale et de mortinatalité ont été signalés avec le chlorhydrate de tramadol à libération immédiate dans le cadre de la pharmacovigilance. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez les adultes, le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes peut être mortel (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes](#)).

On ignore l'effet du tramadol, s'il y en a un, sur les phases ultérieures de croissance, de développement et de maturation fonctionnelle de l'enfant. L'emploi de DURELA est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir la section [2, CONTRE-INDICATIONS](#)).

Aucune étude n'a été effectuée sur la reproduction chez l'être humain. DURELA traverse la barrière placentaire et est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

Les femmes enceintes qui prennent des opioïdes ne doivent pas interrompre brusquement leur traitement, car cela peut entraîner des complications pendant la grossesse, comme une fausse couche ou une mortinaissance. La réduction de la dose doit être lente et effectuée sous surveillance médicale pour éviter les événements indésirables graves pour le fœtus.

Travail et accouchement : Compte tenu de la possibilité que les opioïdes traversent la barrière placentaire, DURELA est contre-indiqué durant le travail. Si des opioïdes sont administrés durant le travail, le nourrisson peut présenter une dépression respiratoire. Puisque l'innocuité du tramadol n'a pas été étudiée chez les nouveau-nés et les nourrissons, son administration n'est pas recommandée à titre d'analgésique préopératoire en obstétrique, d'analgésique après l'accouchement ou en tout temps lors de l'allaitement.

Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et qu'ils sont excrétés dans le lait maternel, l'utilisation de DURELA est contre-indiquée chez les femmes enceintes et pendant le travail et l'accouchement. L'administration d'opioïdes à la mère peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle chez le nouveau-né. La naloxone, un médicament qui contrecarre les effets des opioïdes, devrait être facilement accessible si DURELA est utilisé dans cette population.

7.1.2 Allaitement

DURELA est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir la section [2. CONTRE-INDICATIONS](#)). Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de tramadol par voie intraveineuse, l'excrétion cumulative dans le lait maternel, dans les 16 heures qui ont suivi l'administration de la dose, a été de 100 µg de tramadol (0,1 % de la dose maternelle) et de 27 µg de M1.

Certaines femmes qui prennent du tramadol présentent un métabolisme très rapide lié au CYP2D6, ce qui peut causer des taux sériques dangereusement plus élevés que prévu de M1 pouvant être transmis au nouveau-né allaité. Par conséquent, l'utilisation maternelle du tramadol peut occasionner des effets indésirables graves pouvant aller jusqu'au décès du nourrisson (voir la section [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. De plus, les patients adolescents (de 12 à 18 ans) qui sont obèses ou souffrent d'affections telles que l'apnée obstructive du sommeil ou une maladie pulmonaire grave peuvent être exposés à un risque accru de problèmes respiratoires graves; l'utilisation de DURELA n'est pas recommandée chez ces patients.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 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 d'augmenter la dose 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. 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'effets indésirables (voir les sections [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3. Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de DURELA sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent un prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de produits pharmaceutiques. Parmi les principaux 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 fréquents de DURELA sont : constipation, étourdissements,

céphalées, nausées, somnolence et vomissements, soit des effets indésirables typiquement associés à d'autres médicaments présentant une activité agoniste de type opioïde.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

DURELA a été administré à un total de 1987 patients lors d'études cliniques. Les études cliniques comprennent quatre études à double insu et une étude en mode ouvert à long terme avec des patients atteints d'ostéoarthrite de la hanche et du genou. Un total de 812 patients étaient âgés de 65 ans ou plus.

Le tableau suivant présente les effets indésirables survenus en cours de traitement et signalés par les patients traités avec des doses de 100 à 300 mg lors des quatre études groupées à répartition aléatoire, contrôlées par placebo et à double insu chez des patients présentant des douleurs chroniques non liées au cancer (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résumé des effets indésirables survenus en cours de traitement signalés par au moins 1 % des patients qui ont reçu DURELA à 100-300 mg ou un placebo dans les études à double insu

Terme privilégié	100 mg (N = 429) %	200 mg (N = 434) %	300 mg (N = 1054) %	Placebo (N = 646) %
Céphalées	23	22	19	20
Infection	7	5	5	9
Asthénie	4	6	9	3
Douleur	4	5	4	5
Dorsalgie	5	3	4	6
Blessure accidentelle	3	1	3	3
Douleur abdominale	4	3	4	3
Syndrome grippal	2	2	2	1
Frissons	0,2	1	3	1
Douleur thoracique	1	1	1	1
Douleur cervicale	2	1	0,4	1
Fièvre	1	0,2	2	1
Douleur pelvienne	0,2		1	1
Hypertension	1	3	3	1
Vasodilatation	1	1	3	1
Nausées	16	21	25	6
Constipation	9	14	21	4
Sécheresse buccale	5	8	13	3
Vomissements	7	10	9	2

Terme privilégié	100 mg (N = 429) %	200 mg (N = 434) %	300 mg (N = 1054) %	Placebo (N = 646) %
Diarrhée	2	2	4	4
Dyspepsie	3	4	5	4
Anorexie	2	5	6	0,2
Troubles dentaires	2	2	1	1
Flatulences	3	0,2	1	1
Troubles gastro-intestinaux	1	1	1	1
Œdème	1	1	1	2
Perte de poids		1	2	0,2
Hyperglycémie	0,2	1	1	1
Œdème périphérique	1	1	1	1
Arthralgie	5	5	5	5
Myalgie	3	1	2	2
Somnolence	12	14	16	4
Étourdissements	10	12	14	5
Insomnie	2	2	5	2
Nervosité	1	2	4	1
Anxiété	1	2	3	1
Dépression	1	1	2	0,3
Paresthésie	2	1	1	1
Syndrome de sevrage			2	1
Apathie			2	0,2
Tremblements		1	1	1
Agitation		0,2	1	
Dépersonnalisation	0,2	0,2	1	0,2
Confusion		1	1	1
Rhinite	1	1	3	2
Sinusite	1	1	4	3
Pharyngite	2	1	2	1
Bronchite	1	1	3	2
Augmentation de la toux	1	1	1	2
Transpiration anormale	4	5	7	1
Prurit	3	6	7	2
Éruption cutanée	2	1	3	1
Infection des voies urinaires	1	1	3	1
Anomalie urinaire	1	1	1	1

Sédation : La sédation est un effet secondaire fréquent 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 longue fatigue après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients présentent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes dans les trois à cinq jours; si la sédation n'est pas prononcée, mis à part le besoin d'être rassurés, ils n'auront besoin d'aucun traitement. Si une sédation excessive persiste plus 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, avec prudence, après trois ou quatre jours, s'il est évident que la douleur n'est pas maîtrisée 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 vomissements : Les nausées sont un effet secondaire fréquent en début de traitement par des analgésiques opioïdes, et on croit qu'elles se produisent 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 des nausées diminue après un traitement continu aux analgésiques opioïdes. Lors de l'établissement du traitement aux opioïdes pour traiter la douleur chronique, il faut envisager la prescription systématique d'un antiémétique. Chez les patients atteints de cancer, il faut chercher d'autres causes possibles des nausées, notamment la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coeliaque et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétisantes. Les nausées persistantes qui ne répondent pas à une réduction de la dose peuvent être causées par une stase gastrique d'origine opioïde, et peuvent être accompagnées 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 de longue durée par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Presque tous les patients souffrent de constipation lorsqu'ils prennent des opioïdes de façon persistante. 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 prise en charge de la fonction intestinale, dès le début d'un traitement de longue durée par opioïdes. Il faut employer des laxatifs stimulants, des émollients fécaux et d'autres mesures appropriées, selon le cas. Puisque le fécalome peut se présenter comme une diarrhée par regorgement, il faut exclure la présence de constipation chez les patients qui suivent un traitement par opioïdes avant d'entamer le traitement contre la diarrhée.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants se produisent moins fréquemment lors de la prise d'analgésiques opioïdes et comprennent ceux signalés lors des essais cliniques sur DURELA, qu'ils soient ou non liés au chlorhydrate de tramadol.

Organisme entier : rigidité du cou, infections virales, réactions allergiques.

Troubles cardiovasculaires : ECG anormal, hypotension, tachycardie.

Troubles digestifs : gastroentérite, nausées et vomissements.

Troubles hémolytiques et lymphatiques : anémie, ecchymoses, dyscrasie sanguine.

Troubles métaboliques et nutritionnels : goutte.

Troubles musculosquelettiques : arthrite, arthrose, troubles d'articulation, crampes aux jambes.

Troubles nerveux : labilité émotionnelle, hyperkinésie, hypertonie, pensées anormales, secousses musculaires, vertiges, euphorie.

Troubles respiratoires : pneumonie.

Troubles cutanés : troubles capillaires, troubles cutanés, urticaire.

Troubles sensoriels : affection oculaire, trouble de la sécrétion des larmes.

Troubles urogénitaux : cystite, dysurie, anomalie des fonctions sexuelles, rétention urinaire, troubles de la prostate, calculs rénaux.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Dans les essais cliniques où des anomalies ont été notées en laboratoire, les résultats d'analyse anormaux suivants ont été signalés à des taux d'incidence > 1,0 % : hyperglycémie, anomalie urinaire.

Les résultats d'analyse anormaux suivants ont été signalés à des taux d'incidence < 1 % : GGT, ALT/AST.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Autres manifestations indésirables signalées antérieurement au cours d'essais cliniques ou dans les rapports de pharmacovigilance avec les capsules de chlorhydrate de tramadol

Les effets 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, hypoglycémie, hypotension et dépression respiratoire. D'autres effets 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 par des patients prenant du tramadol, surtout en présence de facteurs de risque prédisposants tels le diabète, l'insuffisance rénale et un âge avancé. La prudence est de mise quand on prescrit du tramadol aux patients diabétiques. Dans ce cas, un suivi plus serré de la glycémie pourrait s'imposer.

Le syndrome sérotoninergique (dont les symptômes peuvent comprendre : changement d'état mental, hyperréflexie, fièvre, frissons, tremblements, agitation, 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 et les IMAO.

Un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, une fibrillation ventriculaire et une tachycardie ventriculaire ont été signalés lors de l'utilisation après la mise en marché.

Hallucinations

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas d'hallucinations visuelles et auditives ont été signalés plus fréquemment chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes à des doses thérapeutiques de tramadol. En effet, les patients âgés sont plus susceptibles de présenter des facteurs de risques potentiels liés à la polypharmacie, à une insuffisance rénale ou hépatique et à des affections concomitantes.

Symptômes de sevrage

Des symptômes de sevrage peuvent survenir si le tramadol est arrêté brusquement. Parmi ces symptômes, on trouve notamment : anxiété, transpiration, insomnie, raideurs, douleur, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes touchant les voies respiratoires supérieures, horripilation et rarement, hallucinations. D'autres symptômes ont été notés moins fréquemment après l'arrêt du tramadol, notamment : crises de panique, anxiété grave et paresthésies. L'expérience clinique porte à croire qu'on peut soulager les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement par opioïde, puis en diminuant progressivement la dose administrée et en instituant un traitement symptomatique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'usage concomitant d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès (voir les sections [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#) et [9.2, Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (ou dans les 14 jours suivant un tel traitement) (voir les sections [2, CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4, Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 sur les doses uniques. Le tramadol induit légèrement les voies métaboliques de certains médicaments chez des espèces animales.

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

En raison de leurs effets pharmacologiques additifs, l'usage concomitant de benzodiazépines ou autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêta-bloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Réserver l'usage concomitant de ces agents aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates. Limiter les doses et les durées au minimum requis. Surveiller étroitement les patients pour déceler l'apparition de signes de dépression

respiratoire et de sédation (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[notamment les benzodiazépines et l'alcool\]](#) et [Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)). DURELA ne doit pas être pris avec de l'alcool car cette utilisation concomitante pourrait augmenter le risque d'apparition d'effets secondaires dangereux.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'utilisation concomitante d'alcool doit être évitée (voir les sections [3, ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

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 précédant le début du traitement (voir les sections [2, CONTRE-INDICATIONS](#) et [7, 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 antidépresseurs tricycliques (ATC), les antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil des crises convulsives, de causer des convulsions (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Agents sérotoninergiques

L'administration concomitante 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 potentiellement mortelle (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dépresseurs du SNC

L'administration concomitante de tramadol et d'autres médicaments à action centrale, y compris l'alcool, les analgésiques à action centrale, les opioïdes et les médicaments psychotropes, pourrait exacerber les effets dépresseurs sur le SNC.

Carbamazépine

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

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 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.

Inhibiteurs du CYP2D6

Les inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. quinidine, fluoxétine, paroxétine, amitriptyline) peuvent inhiber le métabolisme du tramadol, entraînant une augmentation de la concentration sérique du tramadol et une concentration réduite de son métabolite O-déméthylé (M1). La coadministration de quinidine n'a pas diminué les effets analgésiques du tramadol dans les modèles expérimentaux humains pour la douleur.

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, peut affecter le métabolisme du tramadol, menant à une exposition altérée au tramadol.

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et/ou du CYP3A4 (voir la section [10.3, Pharmacocinétique](#)), comme la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine, l'amitriptyline (inhibiteurs du CYP2D6), le kétoconazole et l'érythromycine (inhibiteurs du CYP3A4), peut réduire la clairance métabolique du tramadol et accroître ainsi le risque d'effets indésirables graves, y compris les convulsions, le syndrome sérotoninergique et l'allongement de l'intervalle QTc, qui peuvent entraîner des arythmies cardiaques.

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

L'utilisation concomitante de DURELA avec des médicaments qui allongent l'intervalle QTc doit être évitée. Parmi les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à une torsade de pointes figurent entre autres les produits de la liste qui suit. Les classes chimiques/pharmacologiques sont indiquées si certains, mais pas nécessairement la totalité, des membres de la classe ont été mis en cause dans l'allongement de l'intervalle QTc ou la torsade de pointes :

- antiarythmiques de la classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de la classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de la classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone);
- antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques tels que l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline);
- opioïdes (p. ex. méthadone);
- antibiotiques macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus);
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- pentamidine;
- antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine);
- antifongiques de la classe des azoles (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex. ondansétron);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib);
- trioxyde d'arsenic;
- inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex. vorinostat);

- agonistes des récepteurs β 2-adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol).

Médicaments qui ont des effets sur les électrolytes

L'utilisation de DURELA avec des médicaments qui peuvent réduire les niveaux d'électrolytes doit être évitée dans la mesure du possible. Les médicaments qui peuvent réduire les niveaux d'électrolytes comprennent, mais sans s'y limiter, les suivants :

- diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et connexes;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose;
- inhibiteurs de la pompe à protons.

La liste ci-dessus de médicaments pouvant avoir des interactions n'est pas exhaustive. Il convient de consulter des sources d'information récentes pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QTc, inhibent ou causent une baisse du niveau des électrolytes, de même que les médicaments plus anciens qui, selon des études récentes, exercent de tels effets (voir les sections [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#), [8.5, Effets indésirables observés après la mise en marché](#) et [10.2, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque](#)).

Cimétidine

L'administration concomitante de tramadol et de cimétidine est associée à une légère prolongation de la demi-vie du tramadol, mais aucune modification du schéma posologique de DURELA n'est recommandée.

Digoxine

De rares cas d'effets toxiques ont été signalés lors de la coadministration de tramadol et de digoxine.

Inhibiteurs de la protéase, comme le ritonavir

Le ritonavir en coadministration peut augmenter la concentration sérique du tramadol, entraînant des effets toxiques liés au tramadol.

Warfarine et autres anticoagulants de type coumarine

On a signalé de rares cas d'altération des effets de la warfarine, y compris l'augmentation du temps de prothrombine, lors de la coadministration du tramadol et de la warfarine. Bien que de tels changements aient généralement été de signification clinique limitée pour les produits individuels, une évaluation périodique du temps de prothrombine devrait être effectuée lorsque DURELA et des composés apparentés à la warfarine sont coadministrés.

9.5 Interactions médicament-aliment

La vitesse et le degré d'absorption des capsules DURELA (300 mg) sont les mêmes après l'administration par voie orale avec ou sans nourriture. Les capsules DURELA peuvent donc être prises sans tenir compte des repas.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode 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 mu 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 de liaison du composé mère et à la plus forte affinité de liaison du métabolite O-déméthylé M1 pour les récepteurs opioïdes mu. 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 mu 200 fois plus élevée que le tramadol. L'analgésie produite par le tramadol n'est que partiellement neutralisée par la naloxone, antagoniste des opiacés, dans plusieurs tests menés sur les animaux. La contribution relative du tramadol et du métabolite M1 à l'analgésie chez l'être humain est fonction de la concentration plasmatique de chaque composé.

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 du tramadol. La relation entre l'exposition au tramadol et au métabolite M1 et l'efficacité n'a pas été évaluée dans les études cliniques sur DURELA.

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 n'a pas causé 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.

10.2 Pharmacodynamie

Le tramadol est un analgésique à action centrale, mais est atypique en ce qu'il a deux modes d'action complémentaires. Il est un agoniste des récepteurs mu-, delta- et kappa-opioïde, ayant une plus grande affinité avec le récepteur mu. D'autres mécanismes qui contribuent à son effet analgésique sont l'inhibition du recaptage neuronal de la noradrénaline et de la sérotonine, qui, croit-on, entraîne une activation des voies inhibitrice de la douleur au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Par conséquent, un effet analgésique stimulé par le tramadol n'est que partiellement bloqué par la naxolone, un antagoniste des opioïdes. Il est aussi bloqué par les antagonistes des α_2 -adréno-récepteurs.

L'activité opioïde du tramadol est due à une liaison à faible affinité de la composante mère et une plus grande affinité de liaison du métabolite O-déméthylé (M1) au récepteur opioïde mu. L'affinité du tramadol pour le récepteur mu est de dix fois moins que celui de la codéine, 200 fois moins que celui du O-déméthyl-tramadol et 6 000 fois moins que celui de la morphine.

L'affinité du tramadol pour les récepteurs opioïde delta et kappa est de 20-25 fois moins importante qu'avec les récepteurs mu. L'énantiomère (+) a une affinité 20 fois plus grande pour le récepteur opioïde mu que l'énantiomère (-).

Le tramadol inhibe le recaptage neuronal de la sérotonine et augmente également sa libération par un mécanisme présynaptique. L'énantiomère (+) est plus puissant que l'énantiomère (-) dans l'inhibition du recaptage de la sérotonine. Inversement, l'énantiomère (-) est plus puissant que l'énantiomère (+) dans l'inhibition du recaptage de la noradrénaline et augmente également la libération de noradrénaline en stimulant un autorécepteur présynaptique.

Les énantiomères ont tous deux des effets antinocicepteurs chez les animaux et des effets analgésiques chez les humains, et l'interaction entre les deux énantiomères est synergique. Par contre, en ce qui concerne les effets indésirables, l'interaction est moins qu'additive (test de la tige tournante), additive (motilité colique) ou antagoniste (paramètres cardiovasculaires et respiratoires). Les effets sur la motilité gastro-intestinale et sur la respiration sont moindres que ceux de la morphine, conformément aux observations cliniques qui indiquent moins de constipation et de dépression respiratoire avec les doses recommandées.

L'administration de naloxone antagonise partiellement les effets antinociceptifs et analgésiques du tramadol sur les humains et les animaux, ce qui indique une contribution des mécanismes analgésiques non opioïdes. Chez l'animal et l'humain, les effets du tramadol sont atténués par la yohimbine, un antagoniste des α_2 -adrénergiques. Chez les animaux, la risantérine, un antagoniste de la sérotonine, réduit l'effet antinociceptif du tramadol. Ceci indique que la modulation des voies inhibitrices monoaminergiques de la douleur dans la corne dorsale de la moelle épinière contribue potentiellement à l'effet analgésique du tramadol, en plus de produire un effet opioïdique.

Systeme nerveux central

Le chlorhydrate de tramadol en capsules à libération prolongée 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 tension de CO_2 et à la stimulation électrique.

Le chlorhydrate de tramadol en capsules à libération prolongée 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 chlorhydrate de tramadol en capsules à libération prolongée 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 et de l'hypoxie, dans le contexte d'une surdose de tramadol.

Appareil digestif et autres muscles lisses

Le chlorhydrate de tramadol en capsules à libération prolongée 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 d'origine opioïde, on compte une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et

pancréatiques, des spasmes du sphincter d'Oddi et des élévations transitoires des taux sériques d'amylase.

Système cardiovasculaire

Le chlorhydrate de tramadol en capsules à libération prolongée peut causer la libération d'histamines, avec ou sans vasodilatation périphérique. Parmi les signes de la libération d'histamines ou de la vasodilatation périphérique, on note le prurit, le rougissement du visage, la rougeur des yeux, l'hyperhidrose et/ou l'hypotension orthostatique.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude d'évaluation de l'ECG à répartition aléatoire, à double insu, à quatre permutations, contrôlée par placebo et par groupe témoin positif et à doses multiples réalisée chez des sujets sains (N = 62), les traitements au tramadol suivants ont été mis à l'essai : A) 100 mg toutes les 6 heures les jours 1 à 3 (400 mg/jour) et une dose unique de 100 mg le jour 4 et B) 150 mg toutes les 6 heures (600 mg/jour) les jours 1 à 3 et une dose unique de 150 mg le jour 4. La dose maximale de DURELA est de 300 mg/jour. Dans les deux groupes de traitement, la différence maximale de variation moyenne de l'intervalle QTcF de référence par rapport au placebo survenait à 8 heures : 5,5 ms (IC à 90 % : 3,2; 7,8) dans le groupe de traitement de 400 mg/jour et 6,5 ms (IC à 90 % : 4,1; 8,8) dans le groupe de traitement de 600 mg/jour. Les deux groupes de traitement se situaient dans les limites du seuil de 10 ms pour l'allongement de l'intervalle QT (voir les sections [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#), [8.5, Effets indésirables observés après la mise en marché](#), [9.4, Interactions médicament-médicament, Médicaments qui allongent l'intervalle QTc](#), [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#) et [5, SURDOSAGE](#)).

Système endocrinien

Les opioïdes peuvent influencer l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et l'axe gonadotrope. 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.

10.3 Pharmacocinétique

L'activité analgésique du tramadol est due à la fois au médicament mère et au métabolite M1. DURELA est administré en tant que racémate et le tramadol et M1 sont tous deux détectés dans la circulation. On a pu observer que la C_{max} et l'ASC de DURELA sont proportionnelles à la dose orale administrée lorsque celle-ci est comprise entre 100 et 300 mg chez des sujets en santé.

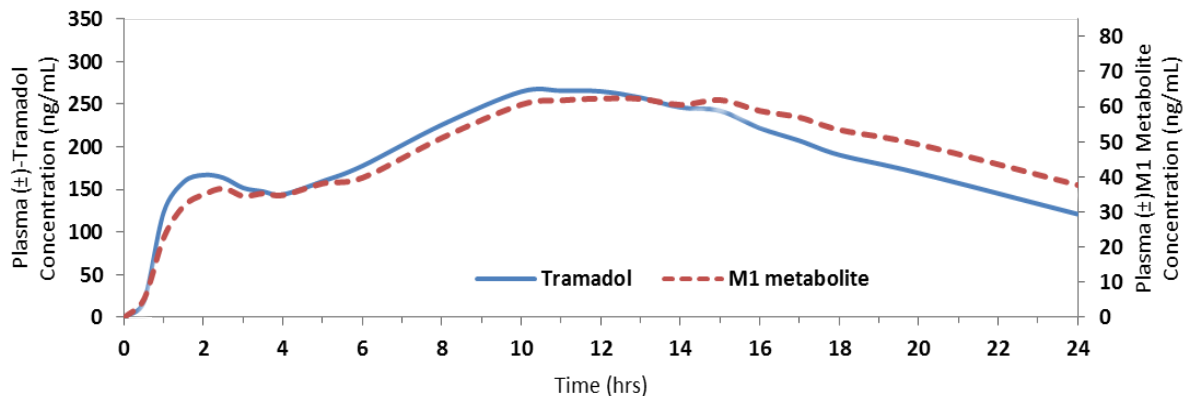
Absorption

Après l'administration d'une dose unique de DURELA, la T_{max} est atteinte en environ 12 heures.

Lors de la prise d'une capsule DURELA, du tramadol est libéré rapidement parce que la capsule contient un noyau à libération immédiate.

Figure 1 : Concentration moyenne de tramadol et de son métabolite M1 pour les capsules DURELA de 200 mg à dose unique

Mean Plasma (\pm) Tramadol and (\pm) M1 Metabolite Concentration versus Time Curve
DURELA® 200 mg Single-Dose



Le tramadol contenu dans le noyau à libération immédiate de DURELA est libéré rapidement après l'administration de DURELA. La concentration plasmatique initiale en fonction du temps de DURELA est semblable à celle des formulations de tramadol à libération immédiate. La libération de tramadol est ensuite continue durant 24 heures.

La C_{max} et l'ASC moyennes de DURELA après une dose unique de 300 mg administrée à jeun étaient de 422 ng/mL et de 9 644 ng·h/mL respectivement; la demi-vie était d'environ 9 heures.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de DURELA**Paramètres pharmacocinétiques moyens (% de CV) à l'état d'équilibre (N = 22)**

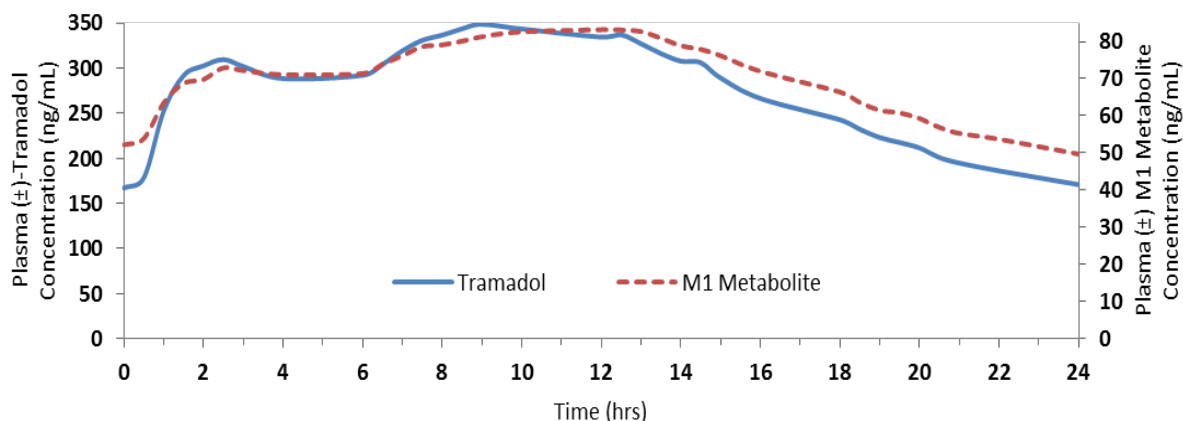
Paramètre	Tramadol	O-déméthyl-tramadol (métabolite M1)
ASC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	6 600 (25 %)	1 683 (31 %)
C _{max} (ng/mL)	364 (21 %)	87 (32 %)
C _{min} (ng/mL)	165 (35 %)	52 (32 %)
T _{max} (h)	9,7 (18 %)	10,8 (22 %)
% de fluctuation	75 (29 %)	51 (33 %)

ASC₀₋₂₄ : Aire sous la courbe dans un intervalle posologique de 24 heuresC_{max} : Concentration maximale dans un intervalle posologique de 24 heuresC_{min} : Concentration minimale dans un intervalle posologique de 24 heuresT_{max} : Délai d'obtention de la concentration maximale

Les concentrations plasmatiques du tramadol et du métabolite M1 atteignent un état d'équilibre dans les 5 jours suivant le début de la prise d'une dose unique quotidienne.

Figure 2 : Concentration plasmatique moyenne du tramadol et du métabolite M1 à l'état d'équilibre pour les capsules DURELA à 200 mg par jour

Mean Plasma (±)-Tramadol and M1 Metabolite Concentration Versus Time Curve
DURELA® 200 mg o.d. Steady State



La vitesse et le degré d'absorption des capsules DURELA (300 mg) sont les mêmes suivant l'administration par voie orale avec ou sans nourriture. Les capsules DURELA peuvent donc être prises sans tenir compte des repas.

Distribution

Le tramadol a une grande affinité pour les tissus ($V_d = 203 + 40 L$) et le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 20 %.

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 (mono-O-desméthyltramadol – dénoté M1) est pharmacologiquement actif. La formation de M1 dépend de l'isoenzyme CYP2D6 et peut être inhibée, ce qui peut avoir une incidence sur la réponse thérapeutique (voir la section [9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Élimination

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.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de DURELA n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents. Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre des capsules DURELA.
- **Personnes âgées (> 65 ans)** : Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique de DURELA n'ont pas été étudiés. 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. Les patients âgés de plus de 75 ans affichent des concentrations plasmatiques maximales légèrement plus élevées (208 vs 162 ng/mL) et une demi-vie d'élimination légèrement plus longue (7 vs 6 heures) comparativement aux patients âgés de 65 à 75 ans. On recommande de procéder à l'ajustement posologique de la dose quotidienne chez les patients âgés de plus de 75 ans (voir la section [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Sexe** : La biodisponibilité absolue du tramadol était de 73 % chez les hommes et de 79 % chez les femmes. 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. À la suite d'une dose orale unique et, après avoir ajusté la dose en fonction du poids corporel, les femmes avaient une concentration maximale de tramadol 12 % plus élevée et une surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps 35 % plus élevée que les hommes. Cet écart n'est pas susceptible d'être cliniquement significatif.
- **Origine ethnique** : Certains patients qui prennent du tramadol ont un métabolisme très rapide lié au 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 crée des taux sériques de M1 plus élevés que d'habitude. La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 varie considérablement, et 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 de race blanche, 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 les sections [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Métabolisme ultrarapide du cytochrome P450 \(CYP\) 2D6](#) et [7.1.2. Allaitement](#)).

À l'opposé, certains patients sont porteurs du phénotype de métaboliseurs lents lié au CYP2D6 et ne convertissent pas le tramadol en son métabolite actif, le M1,

suffisamment pour bénéficier de l'effet analgésique du médicament (voir la section [9.4. Interactions médicament-médicament](#)). Ce phénotype du CYP2D6 est présent dans 5 % à 10 % des populations de race blanche et dans 1 % des populations asiatiques.

- **Insuffisance hépatique** : Le métabolisme du tramadol et du M1 est réduit chez les patients atteints d'une cirrhose avancée, entraînant une plus grande surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps pour le tramadol et de plus longues demi-vies d'élimination pour le tramadol et le métabolite M1 (13 heures pour le tramadol et 19 heures pour le M1). DURELA est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir la section [2, CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **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. DURELA est contre-indiqué chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min (voir la section [2, CONTRE-INDICATIONS](#)). La quantité totale de tramadol et de M1 retirée durant une dialyse est inférieure à 7 % de la dose administrée.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage et stabilité

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Garder à l'abri de la lumière, de la moiteur et de l'humidité excessive. Distribuer dans un contenant étanche.

Traitement

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

Il ne faut jamais jeter DURELA 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 DURELA 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.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La manipulation de ce produit ne nécessite aucune instruction particulière.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

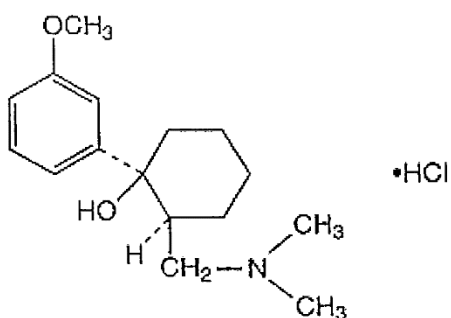
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de tramadol USP en capsules à libération prolongée

Nom chimique : Chlorhydrate de (1RS, 2 RS)-2-(diméthylaminométhyl-1-(3- méthoxyphényl) cyclohexan-1-ol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{26}ClNO_2 \cdot HCl$
299,84

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le tramadol est une poudre cristalline blanche à blanchâtre facilement soluble dans l'eau et le méthanol.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Soulagement de la douleur modérée à modérément grave

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques portant sur le soulagement de la douleur modérée à modérément grave

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
02.01	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, doses multiples, Phase III, en groupes parallèles	100, 200, 300 mg Voie orale 12 semaines	430	63 (45 – 85)	162 H 268 F

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
02.02	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, doses multiples, Phase III, en groupes parallèles	100, 200, 300 mg Voie orale 12 semaines	445	66 (42 – 89)	122 H 323 F
02.04	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, doses multiples, Phase III, en groupes parallèles	300 mg Placebo 52 semaines	837	62 (41 – 90)	355 H/482 F
02.05	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, doses multiples, Phase III, en groupes parallèles	100, 200, 300 mg Voie orale 12 semaines	851	61 (40-86)	285 H 566 F

L'efficacité de DURELA (chlorhydrate de tramadol à libération prolongée) a été étudiée dans le cadre de quatre études cliniques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 12 à 14 semaines (TRAMCT.02.01, TRAMCT.02.02, TRAMCT.02.04 et TRAMCT.02.05) menées auprès de patients souffrant de douleur modérée à grave due à une arthrose du genou et de la hanche. La douleur modérée à grave a été définie en tant que score d'intensité de la douleur dans l'articulation étudiée sans analgésique ou médicaments antiarthritiques de ≥ 40 mm sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm. Dans l'étude TRAMCT.02.05, les patients devaient aussi répondre à des critères préétablis concernant les poussées symptomatiques. Trois des études, soit TRAMCT.02.01, TRAMCT.02.02 et TRAMCT.02.05, étaient des études à doses multiples (100, 200 et 300 mg), tandis que TRAMCT.02.04 n'a étudié que la dose maximale de 300 mg. Un plan expérimental à dose fixe et à ajustement forcé de la dose a été utilisé pour toutes les études. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le sous-indice de la douleur WOMAC. Les paramètres d'évaluation secondaires conjoints étaient l'évaluation de la douleur dans l'articulation étudiée selon une échelle visuelle analogique (EVA) et l'indice de la fonction physique WOMAC.

Des données provenant des études TRAMCT.02.01, TRAMCT.02.02 et TRAMCT.02.04 sont présentées ci-dessous :

Tableau 5 : Résultats de l'étude TRAMCT.02.01 chez les patients atteints de douleur modérée ou grave due à une arthrose du genou ou de la hanche (changement moyen du sous-indice de la douleur WOMAC par rapport au départ)

Paramètres principaux		Tramadol LP 100 mg	Tramadol LP 200 mg	Tramadol LP 300 mg	Placebo
Sous-indice WOMAC de la douleur					
		N = 106	N = 103	N = 112	N = 108
Départ	Moyenne ± É.-T.	11,80 ± 3,424	11,05 ± 3,356	11,29 ± 3,558	12,13 ± 3,133
Changement à la sem. 12 ^s	Moyenne (MMC) ± É.-T.	-5,25 ± 1,096	-4,75 ± 1,100	-4,51 ± 1,052	-4,12 ± 1,103
	Valeur de p^{\dagger}	0,0351	0,2448	0,4702	

Les valeurs de p indiquées en caractères gras sont significatives selon une analyse définie par le protocole.

Tableau 6 : Résultats de l'étude TRAMCT.02.02 chez les patients atteints de douleur modérée ou grave due à une arthrose du genou ou de la hanche (changement moyen du sous-indice de la douleur WOMAC par rapport au départ)

Paramètres principaux		Tramadol LP 100 mg	Tramadol LP 200 mg	Tramadol LP 300 mg	Placebo
Sous-indice WOMAC de la douleur					
		N = 110	N = 113	N = 110	N = 111
Départ	Moyenne ± É.-T.	10,77 ± 3,608	11,06 ± 3,647	11,64 ± 3,216	11,46 ± 3,207
Changement à la sem. 12 ^s	Moyenne (MMC) ± É.-T.	-3,18 ± 1,049	-2,89 ± 1,036	-3,45 ± 1,020	-2,06 ± 1,034
	Valeur de p^{\dagger}	0,0417	0,1254	0,0110	

Les valeurs de p indiquées en caractères gras sont significatives selon une analyse définie par le protocole.

Tableau 7 : Résultats de l'étude TRAMCT.02.04 chez les patients atteints de douleur modérée ou grave due à une arthrose du genou ou de la hanche (changement moyen du sous-indice de la douleur WOMAC par rapport au départ)

Paramètres principaux		Tramadol LP 300 mg	Placebo
Sous-indice WOMAC de la douleur			
		N = 430	N = 139
Départ	Moyenne ± É.-T.	11,66 ± 3,170	11,72 ± 3,142
Changement à la sem. 12 ^s	Moyenne (MMC) ± É.-T.	-3,51 ± 0,186	-2,59 ± 0,324
	Valeur de p^{\dagger}	0,0129	

Les valeurs de p indiquées en caractères gras sont significatives selon une analyse définie par le protocole.

Résultats de l'étude TRAMCT.02.05 chez les patients atteints de douleur modérée ou grave due à une arthrose du genou ou de la hanche

Dans l'étude TRAMCT.02.05, une forte réaction au placebo et une interaction entre la douleur au départ et le traitement a confondu la capacité de distinguer entre les effets du traitement et ceux du placebo.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Après l'administration d'une dose orale unique chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin et le chien, la DL₅₀ du tramadol était de 228-850 mg/kg; après injection sous-cutanée chez la souris, le rat et le cobaye, la DL₅₀ était de 200-286 mg/kg; après injection intramusculaire chez le lapin et le chien, la DL₅₀ était de 75-225 mg/kg; après injection intraveineuse chez la souris, le lapin et le chien, la DL₅₀ était de 45-68 mg/kg.

Des tests cliniques, hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont révélé aucun changement lié au médicament suite à l'administration de doses répétées par voie orale et parentérale pendant 6 et 26 semaines chez le rat et le chien, ainsi que l'administration par voie orale pendant 12 mois chez le chien. Ce n'est seulement qu'avec des doses bien au-dessus de celles utilisées lors du traitement habituel que des changements dans le comportement général et du SNC ont été observés : perte de poids (probablement causée par une diminution dans la consommation de nourriture), diminution des activités de toilettage, agitation, salivation et convulsions.

Cancérogénicité

Dans les études menées sur la cancérogénicité du tramadol, les analyses de survie n'ont révélé aucune tendance linéaire positive d'importance statistique ni aucune différence dans le taux de mortalité entre les groupes traités au tramadol et ceux ayant reçu un placebo.

Génotoxicité

Le médicament n'a eu aucun effet mutagène ni dans le test du microyau réalisé avec des souris, des rats et des hamsters à qui deux doses orales et parentérales uniques ont été administrées, ni dans le test de létalité dominante dans lequel des souris ont reçu des doses orales et parentérales uniques ou multiples.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucun effet sur la fertilité n'a été détecté pour le tramadol à une dose orale allant jusqu'à 50 mg/kg chez le rat mâle et 75 mg/kg chez le rat femelle. Il a été montré que le tramadol a un effet embryotoxique (retard d'ossification) et fœtotoxique chez la souris, le rat et le lapin à des doses toxiques pour la mère de 3 à 15 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (120 mg/kg chez la souris, 25 mg/kg ou plus chez le rat et 75 mg/kg ou plus chez le lapin), mais il n'y avait aucun effet tératogène lors de la prise de telles doses. Aucun effet nuisible causé par le tramadol n'a été observé à une dose qui n'était pas toxique pour la mère.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

DURELA®

Chlorhydrate de tramadol en capsules à libération prolongée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **DURELA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **DURELA**.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez DURELA selon la posologie indiquée, vous vous exposez à un risque de dépendance aux opioïdes, ainsi que d'abus et de mésusage pouvant entraîner un surdosage et provoquer le décès. Pour savoir si vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus ou de mésusage associés aux opioïdes, consultez votre professionnel de la santé.
- Lorsque vous prenez DURELA, il faut l'avalier entier. Il ne faut pas casser, écraser, mâcher ou dissoudre les capsules. Cette modification peut être dangereuse et elle peut vous nuire ou même vous être fatale.
- Vous pouvez éprouver des difficultés respiratoires potentiellement mortelles lorsque vous prenez DURELA. Ces difficultés sont moins susceptibles de se produire si vous prenez le médicament selon la posologie indiquée par votre médecin. Les bébés risquent de souffrir de problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes pendant la grossesse ou l'allaitement.
- Vous ne devez jamais donner vos capsules DURELA à une autre personne. Cette personne pourrait mourir si elle en prend. Si une personne qui n'a pas reçu une prescription de DURELA prend même une seule dose, le médicament peut lui être fatal. Cette situation concerne particulièrement les enfants.
- Si vous avez pris DURELA pendant votre grossesse, que ce soit durant des périodes courtes ou prolongées, ou qu'il s'agisse de faibles ou de fortes doses, votre bébé peut présenter des symptômes de sevrage potentiellement mortels après la naissance. Cette situation peut se produire durant les jours qui suivent l'accouchement et peut durer jusqu'à quatre semaines. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants, obtenez immédiatement de l'aide médicale pour lui :
 - La respiration du bébé change (elle devient faible, difficile ou rapide).
 - Le bébé est particulièrement difficile à réconforter.
 - Le bébé présente des tremblements.
 - Le bébé présente une augmentation du volume de ses selles, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre.
- Prendre DURELA avec d'autres agents opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut entraîner une grave somnolence, une baisse de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.

Pourquoi DURELA est-il utilisé?

DURELA est utilisé chez l'adulte pour soulager la douleur modérée à modérément grave qui requiert un traitement continu pendant quelques jours ou plus.

Comment DURELA agit-il?

DURELA est un analgésique qui appartient à la classe de médicaments connus sous le nom d'opioïdes. Il soulage la douleur, car il agit sur des cellules nerveuses spécifiques dans la moelle épinière et dans le cerveau.

Quels sont les ingrédients de DURELA?

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de tramadol.

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, laque de calcium D&C rouge n° 7 (E180), laque d'aluminium D&C jaune n° 10, Eudragit NE 30D, laque d'aluminium FD&C bleu n° 2 (E132), gélatine, hypromellose, lactose monohydraté 200 mesh, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone K30, propylène glycol, gomme laque, émulsion de siméthicone, glycolate sodique d'amidon, stéarate de saccharose, talc et dioxyde de titane.

DURELA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules à libération prolongée : 100 mg, 200 mg et 300 mg de chlorhydrate de tramadol. Les capsules DURELA sont blanches et portent les inscriptions suivantes :

- 100 mg : « **G 252** » sur le capuchon et « **100** » entre les lignes sur le corps en encre bleue.
- 200 mg : « **G 253** » sur le capuchon et « **200** » entre les lignes sur le corps en encre violette.
- 300 mg : « **G 254** » sur le capuchon et « **300** » entre les lignes sur le corps en encre rouge.

Ne prenez pas DURELA si :

- Votre médecin ne vous l'a pas prescrit.
- Vous avez des allergies au tramadol, à d'autres opioïdes ou à d'autres ingrédients de DURELA.
- Votre douleur peut être contrôlée par la prise occasionnelle d'analgésiques, ce qui comprend les analgésiques vendus sans ordonnance.
- Vous êtes atteint d'asthme grave 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 graves.
- Vous souffrez d'hypertension intracrânienne ou vous avez subi un traumatisme crânien.
- Vous êtes sujet à des crises épileptiques.
- Vous avez des problèmes graves aux reins.
- Vous avez des problèmes graves au foie.
- Vous souffrez d'alcoolisme ou de delirium tremens.

- 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, du moclobémide ou de la sélégiline).
- Vous avez moins de 18 ans et prévoyez de vous faire retirer les amygdales ou les végétations adénoïdes (ou les avez fait retirer récemment) en raison d'interruptions respiratoires fréquentes pendant votre sommeil.
- Vous avez moins de 12 ans.
- Vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous êtes en phase de travail ou d'accouchement.
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.
- Vous avez consommé récemment de l'alcool, des hypnotiques, des analgésiques à action centrale, des opioïdes ou des médicaments psychotropes. Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Vous êtes sur le point de subir ou avez récemment subi une intervention chirurgicale planifiée.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DURELA, 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, de drogues illicites ou de médicaments prescrits.
- Si vous avez une faible tension artérielle.
- Si vous faites ou avez déjà fait une dépression.
- Si vous êtes atteint de constipation chronique ou grave.
- Si on vous a indiqué que vous métabolisez rapidement le tramadol ou d'autres médicaments contre la douleur.
- Si vous avez des problèmes de la glande thyroïde, des glandes surrénales ou de la prostate.
- Si vous êtes atteint de diabète.
- Si vous avez des problèmes au foie.
- Si vous avez des problèmes aux reins.
- Si vous avez ou avez déjà eu des hallucinations ou d'autres problèmes psychologiques graves.
- Si vous êtes atteint d'une infection du système nerveux central (SNC).
- Si vous souffrez d'une dépendance aux opioïdes.
- Si vous prévoyez consommer de l'alcool. La consommation d'alcool pendant un traitement par DURELA peut entraîner des effets secondaires dangereux, voire la mort. Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez DURELA.
- Si vous avez des pensées ou des comportements suicidaires.
- Si vous avez des problèmes circulatoires (p. ex. irrigation sanguine insuffisante pour apporter suffisamment d'oxygène et de nutriments à l'organisme).
- Si l'on vous a dit que vous risquiez d'avoir des problèmes cardiaques, de l'hyponatrémie (faible taux sanguin de sodium) ou des crises convulsives.
- Si vous êtes atteint d'une affection entraînant de la faiblesse ou une fragilité.
- Si vous éprouvez des difficultés pour uriner.
- Si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil qui entraîne des interruptions respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil (apnée du sommeil).
- Si vous avez 65 ans ou plus.

Autres mises en garde à connaître :

L'emploi de DURELA peut causer les effets secondaires graves suivants :

- **Réactions allergiques** : Des réactions allergiques graves et rarement fatales (p. ex. enflure des lèvres et de la gorge, formation de vésicules sur la peau, les lèvres ou le cou) ont été signalées chez des patients qui étaient traités par le tramadol. Consulter immédiatement un médecin.
- **Trouble de la glande surrénale** : Vous pouvez souffrir d'un trouble de la glande surrénale appelé insuffisance surrénalienne. Cela signifie que votre glande surrénale ne produit pas assez de certaines hormones. Les symptômes peuvent comprendre :
 - Nausées, vomissements;
 - Sensation de fatigue, de faiblesse ou étourdissement;
 - Perte d'appétit.Vous pourriez être plus susceptible d'avoir des problèmes avec votre glande surrénale si vous avez pris des opioïdes pendant plus d'un mois. Votre professionnel de la santé peut faire des tests, vous donner un autre médicament et vous faire cesser lentement de prendre DURELA.
- **Hypoglycémie** (faible taux de sucre dans le sang) : DURELA peut faire diminuer votre glycémie. Les patients diabétiques pourraient avoir besoin de surveiller leur glycémie plus souvent. Si vous remarquez des changements, parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- **Risque de crises convulsives** : Des crises convulsives ont été signalées chez des patients recevant DURELA à des doses comprises dans l'intervalle posologique recommandé. Plus la dose est élevée, plus le risque pourrait être grand.
- **Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique)** : DURELA peut entraîner une toxicité sérotoninergique, une affection rare mais potentiellement mortelle. Elle peut causer de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre système digestif. Vous pourriez souffrir d'une toxicité sérotoninergique si vous prenez DURELA avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine. Voici certains des symptômes de la toxicité sérotoninergique :
 - Fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
 - Tremblements, secousses, tressautements ou raideurs musculaires, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
 - Rythme cardiaque rapide, changements dans la tension artérielle;
 - Confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements d'humeur, inconscience et coma.
- **Apnée du sommeil** : Les opioïdes peuvent causer un problème appelé apnée du sommeil (interruption intermittente de la respiration pendant le sommeil). Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil ou si quelqu'un remarque que vous cessez de respirer de temps en temps pendant votre sommeil.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour obtenir des renseignements complémentaires sur les effets secondaires graves.

Adolescents (12 à 18 ans) : Vous ne devez pas utiliser DURELA si votre enfant :

- a un excès de poids (est obèse);
- souffre d'apnée obstructive du sommeil (une affection dans laquelle la respiration s'arrête de façon intermittente pendant le sommeil);
- souffre d'une maladie pulmonaire grave.

Il y a un risque accru de problèmes respiratoires graves si votre enfant prend DURELA et souffre de l'une des affections ci-dessus.

Conduite et utilisation de machines : Avant d'exécuter des tâches qui peuvent nécessiter une attention particulière, attendez de connaître votre réaction à DURELA. DURELA peut causer les effets suivants :

- Somnolence
- Étourdissements
- Vertiges

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

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il existe des différences importantes entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il importe que vous parliez à votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas DURELA pendant la grossesse, l'allaitement, pendant le travail ou l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transférés à votre bébé par le lait maternel ou pendant qu'il est encore dans l'utérus. DURELA peut alors causer des problèmes respiratoires mettant en danger la vie de votre bébé à naître ou de votre nourrisson.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez DURELA, vous ne devez pas interrompre votre traitement soudainement. Si vous le faites, cela pourrait entraîner une fausse couche ou une mortinaissance. Votre professionnel de la santé vous guidera dans l'arrêt progressif de DURELA. Ainsi, des effets très néfastes sur votre fœtus pourraient être évités.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une diminution des taux d'hormones sexuelles. Elle peut aussi entraîner une baisse de la libido (désir d'avoir des relations sexuelles), un trouble de l'érection ou l'infertilité.

Analyses et examens :

- Avec la prise de DURELA, les analyses sanguines peuvent donner des résultats anormaux, dont une faible glycémie. Votre professionnel de la santé décidera quand vous devez subir une analyse sanguine et interprétera ses résultats.
- Il surveillera également l'apparition éventuelle de signes de mésusage et d'abus.

Aggravation de la douleur : La prise d'opioïdes contre la douleur peut parfois avoir l'effet contraire à celui attendu, soit l'aggravation de la douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes), même si votre dose d'opioïdes est restée la même ou a diminué. Vous pourriez également ressentir de la douleur à d'autres endroits de votre corps ou ressentir de la douleur dans une situation qui ne serait pas douloureuse en situation normale, comme lorsque des

habits vous touchent la peau. Avertissez votre médecin si vous ressentez de tels changements à votre douleur pendant votre traitement par DURELA.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits médicinaux que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves avec DURELA :

- Benzodiazépines utilisées pour aider à dormir ou pour réduire l'anxiété.
- Dépresseurs du système nerveux central (SNC) utilisés pour ralentir le système nerveux. Ils peuvent comprendre :
 - les autres opioïdes utilisés pour soulager la douleur (p. ex. méthadone);
 - les hypnotiques utilisés pour aider à dormir;
 - les antidépresseurs utilisés pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine; les antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline, la paroxétine; les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]; et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) comme le millepertuis);
 - les anxiolytiques, les tranquillisants et les phénothiazines utilisés pour traiter les troubles psychologiques ou émotionnels;
 - les relaxants musculaires utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos;
 - les anesthésiques généraux utilisés pendant les interventions chirurgicales;
 - les antipsychotiques et neuroleptiques utilisés pour traiter les troubles psychologiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone);
 - les antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies;
 - les antiémétiques utilisés pour empêcher les nausées ou les vomissements (p. ex. dompéridone et ondansétron);
 - les sédatifs qui pourraient accroître la somnolence;
 - les bêtabloquants utilisés pour abaisser la tension artérielle;
 - l'alcool, ce qui comprend les médicaments qui sont prescrits ou non et qui contiennent de l'alcool. Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez DURELA. Cela pourrait entraîner de la somnolence, une respiration inhabituellement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle.
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) utilisés pour traiter la dépression. Ne prenez pas DURELA avec des IMAO ou si vous avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DURELA :

- Anticoagulants utilisés pour éclaircir le sang et éviter les caillots sanguins (p. ex. warfarine et Coumadin);
- Antirétroviraux utilisés pour traiter les infections virales (p. ex. ritonavir);

- Antifongiques utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- Antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex. rifampine, érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine et pentamidine);
- Carbamazépine, utilisée pour traiter certains types de crises convulsives;
- Médicaments pouvant avoir un effet sur le cœur (p. ex. digoxine, quinidine, procaïnamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone, flécaïnide, propafénone, sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib, salmétérol et formotérol);
- Antipaludéens utilisés pour traiter la malaria (p. ex. quinine et chloroquine);
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex. vorinostat et trioxyde d'arsenic);
- Jus de pamplemousse;
- Médicaments utilisés pour réduire les taux d'électrolytes dans l'organisme (p. ex. diurétiques, laxatifs, lavements, amphotéricine B, corticostéroïdes à forte dose et inhibiteurs de la pompe à protons).

Si vous avez des doutes au sujet des médicaments que vous prenez, demandez à votre professionnel de la santé.

Comment prendre DURELA :

- DURELA se prend oralement, par la bouche.
- Prenez DURELA toutes les 24 heures selon les directives de votre médecin, avec un verre d'eau. Le médicament peut être pris avec ou sans nourriture.
- **Avaler les capsules entières. Il ne faut pas casser, écraser, mâcher ou dissoudre les capsules. Cette modification peut être dangereuse et elle peut vous nuire ou même vous être fatale.**
- Évaluez votre douleur périodiquement avec votre professionnel de la santé, afin de déterminer si vous avez toujours besoin de prendre DURELA. Assurez-vous d'utiliser DURELA pour traiter seulement le trouble pour lequel il a été prescrit.

Dose habituelle

Votre dose est adaptée/personnalisée exclusivement pour vous. Prenez-la exactement selon les directives de votre professionnel de la santé. Assurez-vous de suivre à la lettre la posologie prescrite par votre médecin. N'augmentez pas et ne réduisez pas votre dose sans d'abord consulter votre médecin. Prendre des doses plus élevées peut accroître les effets secondaires et le risque de surdose.

La dose de départ habituelle est de 100 mg par jour.

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

Arrêter la prise de votre médicament Si vous prenez DURELA 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 lentement, afin d'éviter des symptômes déplaisants, notamment :

- Courbatures

- Diarrhée
- Horripilation
- Perte d'appétit
- Nausées
- Nervosité ou agitation
- Écoulement nasal
- Éternuements
- Tremblements ou frissons
- Crampes abdominales
- Pouls rapide (tachycardie)
- Troubles du sommeil
- Augmentation inhabituelle de la transpiration
- Fièvre inexpliquée
- Faiblesse
- Bâillements

Si vous réduisez ou arrêtez votre traitement aux opioïdes, votre organisme deviendra moins habitué aux opioïdes. Si vous recommencez le traitement, vous devrez commencer à la dose la plus faible. Vous pourriez souffrir d'un surdosage si vous recommencez à la dernière dose que vous avez prise avant d'arrêter lentement de prendre DURELA.

Renouveler votre ordonnance de DURELA : Votre médecin doit vous fournir une nouvelle ordonnance écrite chaque fois que vous devez obtenir une quantité supplémentaire de DURELA. Donc, il est important de communiquer avec votre médecin avant de terminer vos doses.

N'obtenez des ordonnances pour ce médicament qu'auprès du médecin responsable de votre traitement. Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances supplémentaires pour ce remède de tout autre médecin, à moins que la responsabilité de la prise en charge de votre douleur ne soit transférée à un autre médecin.

Surdosage

Les signes de surdosage de DURELA peuvent inclure :

- Respiration inhabituellement lente ou faible;
- Étourdissements;
- Confusion;
- Somnolence extrême;
- Convulsions (crises d'épilepsie);
- Irritation et malaise au niveau de l'estomac et de l'intestin;
- Nausées;
- Vomissements;
- Ne pas se sentir bien;
- Pâleur et transpiration;
- Leucoencéphalopathie toxique (un trouble cérébral qui altère la substance blanche du cerveau);
- Allongement de l'intervalle QT (activité électrique anormale dans le cœur);
- Manque de muscles et de tonus musculaire;
- Peau froide et moite;

- Contraction des pupilles;
- Rythme cardiaque lent;
- Faible tension artérielle.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DURELA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Il est très important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez une dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante selon le calendrier initial. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée. Si vous oubliez plusieurs doses successives, consultez votre professionnel de la santé avant de recommencer à prendre votre médicament.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez DURELA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissements
- Nausées, vomissements, faible appétit
- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Troubles de la vision
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation; discutez avec votre professionnel de la santé des façons de prévenir la constipation lorsque vous commencez à utiliser DURELA.
- Baisse de la libido, impuissance (trouble de l'érection), infertilité.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, transpiration excessive.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles faibles ou 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 (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées.			√
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau moite et froide, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		√	
Pouls rapide, lent ou irrégulier : palpitations.		√	
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère.	√		
Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : une réaction pouvant entraîner des sentiments d'agitation ou de nervosité, bouffées de chaleur, contractions musculaires, mouvements oculaires involontaires, transpiration abondante, température corporelle élevée (> 38 °C) ou rigidité musculaire.			√
TRÈS RARE			
Apnée du sommeil : interruption intermittente de la respiration pendant le sommeil.		√	
Crises convulsives : tremblements incontrôlés avec ou sans perte de conscience.			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Hallucinations : vision ou audition de choses inexistantes.			√

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

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

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

Entreposage

- Conserver DURELA à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité excessive.
- Garder les capsules DURELA inutilisées ou expirées dans un endroit sécuritaire, afin de prévenir le vol, le mésusage ou l'exposition accidentelle.
- Garder DURELA hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.
- Il ne faut jamais jeter DURELA aux ordures ménagères, où les enfants ou 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 DURELA

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant, www.cipherpharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 888 361-7207.

Le présent dépliant a été rédigé par Cipher Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 3 mars 2022