

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX
PATIENTS

^NAPO-TRAMADOL

Comprimés de chlorhydrate de tramadol, USP

50 mg

Analgésique opioïde

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de révision :
16 août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 266565

Table des matières

<u>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</u>	3
<u>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT</u>	3
<u>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE</u>	3
<u>CONTRE-INDICATIONS</u>	4
<u>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</u>	5
<u>EFFETS INDÉSIRABLES</u>	18
<u>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</u>	23
<u>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</u>	29
<u>SURDOSAGE</u>	33
<u>MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</u>	34
<u>ENTREPOSAGE ET STABILITÉ</u>	40
<u>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</u>	40
<u>FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</u>	40
<u>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</u>	41
<u>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</u>	41
<u>ESSAIS CLINIQUES</u>	41
<u>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE</u>	44
<u>TOXICOLOGIE</u>	46
<u>MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE</u>	52
<u>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS</u>	53

^NAPO-TRAMADOL

Comprimés de chlorhydrate de tramadol, USP

50 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 50 mg	cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

APO-TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) est indiqué pour le soulagement de la douleur modérée à modérément intense.

Personnes âgées (> 65 ans) :

En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique en raison de la fréquence accrue de baisse de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux dans cette population.

Les sujets âgés en bonne santé âgés de 65 à 75 ans et traités par le tramadol ont des concentrations plasmatiques et des demi-vies d'élimination comparables à celles observées chez les sujets en bonne santé âgés de moins de 65 ans. APO-TRAMADOL doit être administré avec plus de prudence chez les patients âgés de plus de 75 ans en raison du risque accru d'événements indésirables dans cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de tramadol n'ont pas été étudiées chez l'enfant. Par conséquent, l'utilisation d'APO-TRAMADOL n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles au principe actif (chlorhydrate de tramadol), à d'autres analgésiques opioïdes, ou à toute composante de la préparation. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie de produit.
- Patients qui présentent une occlusion intestinale mécanique confirmée ou soupçonnée (p. ex. occlusion ou rétrécissements des intestins) ou une maladie ou affection influant sur le transit intestinal (p. ex. un iléus de type quelconque).
- Patients chez qui un abdomen aigu est soupçonné (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguë).
- Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou Child-Pugh de classe C).
- Patients souffrant de douleurs légères qui peuvent être prises en charge par d'autres médicaments contre la douleur.
- Patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou grave, de troubles obstructifs chroniques des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique.
- Patients atteints de dépression respiratoire aiguë, présentant des taux élevés de dioxyde de carbone dans le sang et en cas de cœur pulmonaire.
- Patients atteints d'alcoolisme aigu, de *delirium tremens* et de troubles convulsifs.
- Patients atteints d'une grave dépression du SNC, d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et d'un traumatisme crânien.
- Patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours suivant l'arrêt de ce traitement).
- Toutes les situations où les opioïdes sont contre-indiqués, y compris en cas d'intoxication aiguë par l'une des substances suivantes : alcool, hypnotiques, analgésiques à action centrale, opioïdes ou psychotropes. APO-TRAMADOL peut aggraver la dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire chez ces patients.
- Enfants âgés de moins de 18 ans ayant subi une amygdalectomie ou une adénoïdectomie en raison d'une apnée obstructive du sommeil.
- Enfants âgés de moins de 12 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Limites d'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage associés aux opioïdes, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, APO-TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) en comprimés ne doit être utilisé que chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou ne permettraient pas d'assurer la prise en charge efficace de la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mésusage

APO-TRAMADOL présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire APO-TRAMADOL, on doit évaluer les risques pour chaque patient, et tous les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de prévenir l'apparition de ces comportements ou affections (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). APO-TRAMADOL doit être conservé en lieu sûr afin d'en éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire pouvant mettre la vie en danger : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle, peut survenir lors de l'utilisation d'APO-TRAMADOL. Les nourrissons ayant été exposés au médicament, *in utero* ou par le lait maternel, sont exposés à un risque de dépression respiratoire lors de l'accouchement ou pendant l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale pour déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement à l'instauration du traitement par APO-TRAMADOL ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Hormis en cas de fractionnement des doses aux fins de la posologie prescrite, les comprimés APO-TRAMADOL doivent être avalés entiers. Le fait de couper, de briser, d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les comprimés APO-TRAMADOL (entiers ou fractionnés en deux) peut entraîner des événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Cela peut entraîner des événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). De plus, il faut informer les patients des risques liés à la prise d'opioïdes, y compris une surdose mortelle.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle d'APO-TRAMADOL, même d'une seule dose, en particulier chez les enfants, peut entraîner une surdose mortelle de tramadol (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination, pour connaître les directives concernant la mise au rebut adéquate).

Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes

L'emploi prolongé d'APO-TRAMADOL par la mère pendant la grossesse peut causer

un syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, un trouble menaçant le pronostic vital (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

L'ingestion d'alcool en concomitance avec APO-TRAMADOL doit être évitée, car elle peut entraîner des effets additifs dangereux et causer des blessures graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques liés à l'usage de benzodiazépines ou d'autres agents dépresseurs du SNC en concomitance L'usage concomitant d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres agents entraînant une dépression du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Il faut réserver la prescription d'APO-TRAMADOL en concomitance avec des benzodiazépines ou d'autres agents dépresseurs du SNC aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inefficaces et
- limiter les doses et les durées de traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

On doit aviser les patients de ne donner APO-TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) en comprimés qu'au patient à qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. APO-TRAMADOL doit être conservé en lieu sûr afin d'en éviter le vol ou le mésusage.

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

On doit aviser les patients de ne pas consommer d'alcool lors de la prise de chlorhydrate de tramadol, car cela pourrait augmenter le risque de survenue d'événements indésirables graves, y compris la mort.

Risque de crises convulsives

Des crises convulsives ont été signalées chez des patients recevant du tramadol à des doses se situant dans l'intervalle posologique recommandé. Les cas signalés de façon spontanée dans le cadre de la pharmacovigilance indiquent que le risque de crises convulsives est accru lorsque les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la limite supérieure de l'intervalle posologique recommandé (voir Fonction neurologique et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). L'utilisation concomitante de chlorhydrate de tramadol accroît le risque de crises convulsives chez les patients qui prennent les médicaments suivants :

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

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

- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (voir **CONTRE-INDICATIONS**);
- neuroleptiques; ou
- autres médicaments qui abaissent le seuil épileptogène.

Le risque de convulsions peut aussi augmenter chez les personnes atteintes d'épilepsie ou ayant des antécédents de crises convulsives ou en présence d'un risque connu de crises convulsives (traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage d'alcool et de drogues, infections du système nerveux central [SNC]). L'administration de naloxone en cas de surdose de chlorhydrate de tramadol peut accroître le risque de convulsions (voir **SURDOSAGE, Traitement**).

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques graves ou, rarement, mortelles ont été signalées chez des patients qui étaient traités par le tramadol. Lorsque ces réactions rares se produisent, elles surviennent souvent après la première dose. Les autres réactions allergiques signalées comprennent le prurit, l'urticaire, le bronchospasme, l'œdème de Quincke, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson. Les patients qui ont des antécédents de réactions anaphylactiques à la codéine ou à d'autres opioïdes pourraient être exposés à un risque accru et ne doivent donc pas prendre APO-TRAMADOL (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Abus et mésusage

Comme c'est le cas de tous les opioïdes, APO-TRAMADOL est un médicament ayant un potentiel d'abus et de mésusage pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, APO-TRAMADOL doit être prescrit et manipulé avec précaution.

Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des risques cliniques d'abus ou de toxicomanie avant de se faire prescrire des opioïdes. On doit surveiller régulièrement tous les patients prenant des opioïdes afin de déceler l'apparition de signes de mésusage ou d'abus.

Les opioïdes, comme APO-TRAMADOL, doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui présentent des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations relatives à l'abus, à la toxicomanie ou au détournement ne doivent pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

APO-TRAMADOL doit être administré par voie orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être croqués ni écrasés. On peut s'attendre à ce que l'abus de formes posologiques orales entraîne des événements indésirables graves, y compris la mort.

APO-TRAMADOL ne doit pas être utilisé chez des patients ayant une dépendance aux opioïdes, car il ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine, même s'il s'agit d'un agoniste opioïde.

Dépendance/tolérance

Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent se développer avec l'administration répétée d'APO-TRAMADOL; son emploi s'accompagne également d'un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat de la neuroadaptation des récepteurs opioïdes liée à une exposition chronique à un opioïde et, de ce fait, elles sont différentes et distinctes de l'abus et de la toxicomanie. Une tolérance ainsi qu'une dépendance physique peuvent apparaître à la suite de l'administration répétée d'opioïdes; elles ne constituent pas en soi un signe de trouble de toxicomanie ou d'abus.

La dose chez les patients recevant un traitement prolongé devrait être diminuée graduellement si le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent survenir après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste opioïde. Les symptômes pouvant être associés à un arrêt brusque du traitement par un analgésique opioïde comprennent : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements (**EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose**).

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir *Monographie de produit* PARTIE II, TOXICOLOGIE.

Risque de surdosage

Les conséquences potentiellement graves de la surdose de chlorhydrate de tramadol sont la dépression du système nerveux central, la dépression respiratoire et le décès. Lors du traitement d'une surdose d'APO-TRAMADOL, il faut avant tout maintenir une ventilation adéquate tout en administrant un traitement symptomatique général (voir **SURDOSAGE**).

Ne pas prescrire APO-TRAMADOL aux patients ayant des tendances suicidaires ou prédisposés à la toxicomanie.

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

Appareil cardiovasculaire

L'administration de tramadol peut produire une hypotension grave chez les patients dont l'appétitude à maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par la réduction du volume sanguin ou par l'administration concomitante de médicaments comme les phénothiazines et

autres tranquillisants, les sédatifs/hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Il faut surveiller ces patients pour déceler des signes d'hypotension après l'instauration du traitement par APO-TRAMADOL ou l'ajustement de la dose.

L'utilisation d'APO-TRAMADOL chez les patients sous choc circulatoire doit être évitée, car cela pourrait provoquer une vasodilatation pouvant réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Allongement de l'intervalle QTc : L'effet du tramadol sur l'intervalle QT/QTc a été évalué chez des sujets en bonne santé (N = 62) dans le cadre d'une étude avec permutations de 4 groupes, à doses multiples, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et témoin positif, étudiant spécifiquement l'ECG. L'étude consistait en l'administration de tramadol à une dose suprathérapeutique de 100 mg toutes les 6 heures les jours 1 à 3 (400 mg/jour) avec une dose unique de 100 mg le jour 4, ou 150 mg toutes les 6 heures (600 mg/jour) les jours 1 à 3 avec une dose unique de 150 mg le jour 4. La variation moyenne maximale ajustée en fonction du placebo de l'intervalle QTc entre le début de l'étude et le point d'évaluation de 8 heures était de 5,5 ms (IC à 90 % : 3,2 à 7,8) dans le groupe de traitement à 400 mg/jour et de 6,5 ms (IC à 90 % : 4,1 à 8,8) dans le groupe de traitement à 600 mg/jour. Dans les deux groupes de traitement, l'allongement de l'intervalle QT ne dépassait pas le seuil des 10 ms (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**). Après la commercialisation des produits contenant du tramadol, on a signalé de rares cas d'allongement de l'intervalle QT lors d'une surdose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables signalés antérieurement dans le cadre des essais cliniques ou après la commercialisation du produit; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui allongent l'intervalle QTc; SURDOSAGE**).

On soupçonne que de nombreux médicaments causant un allongement de l'intervalle QTc augmentent 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 se manifester chez le patient sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de crises convulsives. Si elle persiste, la torsade de pointes peut progresser jusqu'à la fibrillation ventriculaire et la mort subite d'origine cardiaque.

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

Au nombre des facteurs de risque de torsade de pointes dans la population générale, citons entre autres les suivants :

- sexe féminin;
- âge de 65 ans ou plus;
- 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 subite d'origine cardiaque avant 50 ans;
- cardiopathie (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie du ventricule gauche, cardiomyopathie, troubles de la conduction);
- antécédents d'arythmie (en particulier arythmies ventriculaires, fibrillation auriculaire ou récent rétablissement 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);
- carences nutritionnelles (p. ex. troubles de l'alimentation, diètes extrêmes);
- diabète;
- neuropathie autonome.

Quand un professionnel de la santé prescrit un médicament qui prolonge l'intervalle QTc, il doit informer ses patients de la nature et des répercussions des modifications à l'ECG, des maladies et des troubles sous-jacents qui sont considérés comme des facteurs de risque, des interactions médicament-médicament établies ou prévues, des symptômes évocateurs d'une arythmie, des stratégies de prise en charge du risque et d'autres renseignements pertinents pour l'utilisateur du médicament.

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

APO-TRAMADOL est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation chez les personnes qui présentent une dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active, soit en rémission, est appropriée pour la prise en charge de la douleur exigeant une analgésie opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent être exposés à un risque accru de dépendance à APO-TRAMADOL, à moins qu'il ne soit utilisé de façon extrêmement prudente et consciencieuse.

Endocrinologie et métabolisme

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, plus souvent après avoir été utilisés pendant plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut comprendre des signes et symptômes non spécifiques, y compris nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et faible tension artérielle. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, il faut confirmer le diagnostic par des tests diagnostiques dès que possible. Si une insuffisance surrénalienne est diagnostiquée, il faut la traiter par des corticostéroïdes aux doses de substitution physiologique. On doit sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre le traitement par corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de la fonction surrénalienne. D'autres opioïdes peuvent être essayés, car on a signalé certains cas d'utilisation d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne. Les renseignements disponibles ne permettent pas d'identifier un opioïde en particulier qui serait plus susceptible d'être associé à l'insuffisance surrénalienne.

Hyponatrémie

L'hyponatrémie a très rarement été signalée lors de l'utilisation du tramadol. Elle se produit habituellement chez les patients ayant des facteurs de risque prédisposants, comme les patients âgés ou les patients qui prennent des médicaments concomitants susceptibles de causer l'hyponatrémie (p. ex. des antidépresseurs, des benzodiazépines ou des diurétiques). Dans certains cas, l'hyponatrémie semble avoir été le résultat d'un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) et s'est résolue après l'arrêt du tramadol et l'instauration d'un traitement approprié (p. ex. une restriction liquidienne). Durant le traitement par APO-TRAMADOL, il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'hyponatrémie chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants.

Effets gastro-intestinaux

On a montré que le tramadol et les autres opioïdes de type morphine diminuent la motilité intestinale. Le tramadol peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique chez les patients atteints de troubles abdominaux aigus (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) des opioïdes

L'utilisation prolongée d'opioïdes chez la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né.

Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un rythme du sommeil perturbé, des cris perçants, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, de la date et de la quantité de la dernière dose reçue par la mère, et du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

Fonction neurologique

Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique : La toxicité sérotoninergique, aussi appelée « syndrome sérotoninergique », est une affection pouvant mettre la vie en danger qui a été signalée avec l'utilisation du tramadol, y compris du chlorhydrate de tramadol, en particulier lors de l'administration concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, après l'administration d'au moins un médicament sérotoninergique, on observe l'un des signes suivants :

- Clonus spontané;
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- Tremblements et hyperréflexie;

- Hypertonie, température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible.

Si le traitement concomitant par APO-TRAMADOL et d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et d'augmenter la dose (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques doit être envisagé.

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

Des études observationnelles ont révélé que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité liée aux médicaments comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. Compte tenu de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de s'attendre à ce que d'autres médicaments dépresseurs du SNC soient associés à un risque similaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des analgésiques opioïdes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou d'autres dépresseurs du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, il faut prescrire la dose efficace la plus faible et la durée d'administration concomitante la plus courte. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, on doit prescrire une dose initiale plus faible de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC que la dose indiquée en l'absence de traitement opioïde, puis ajuster graduellement la dose selon la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, on doit lui prescrire une dose initiale plus faible d'analgésique opioïde, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Il convient de surveiller étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

On doit informer les patients et les aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsqu'APO-TRAMADOL est utilisé avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). On doit aviser les patients de ne pas conduire de véhicule ni utiliser de machines jusqu'à ce que les effets de l'emploi concomitant de la benzodiazépine ou des autres dépresseurs du SNC aient été déterminés. On doit évaluer le risque de troubles liés à l'utilisation de substances chez les patients, y compris d'abus et de mésusage d'opioïdes, et les mettre en garde contre le risque de surdose et de décès associé à l'utilisation d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les patients qui utilisent APO-TRAMADOL ne doivent pas consommer d'alcool, car cela pourrait augmenter le risque d'effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS; EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense inhibe la dépression respiratoire et les effets subjectifs induits par les analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent rapidement devenir manifestes.

Traumatisme crânien : Les effets dépressifs du tramadol sur la respiration et la capacité d'élever la pression du liquide céphalorachidien peuvent fortement augmenter en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée en raison du traumatisme. De plus, le tramadol peut produire de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique des traumatismes crâniens. Chez ces patients, le tramadol doit être utilisé avec une extrême prudence et seulement s'il est jugé nécessaire (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Hyperalgésie induite par les opioïdes : L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est une réaction paradoxale à un opioïde se traduisant par l'augmentation de la perception de la douleur malgré l'exposition stable ou accrue aux opioïdes. Elle diffère de la tolérance, dans laquelle des doses croissantes d'opioïdes sont nécessaires pour obtenir le même effet analgésique ou traiter des douleurs récurrentes. Sur le plan clinique, l'HIO peut être associée à des doses élevées d'opioïdes, à un traitement opioïde à long terme ou à une utilisation peropératoire d'opioïdes. L'HIO peut se manifester par une augmentation inexplicite de la douleur, une douleur plus diffuse que la douleur préexistante ou une douleur causée par un stimulus ordinaire (c.-à-d. non douloureux) (allodynie) en l'absence de progression de la maladie. Lorsqu'une HIO est soupçonnée, la dose d'opioïde doit être réduite ou diminuée graduellement, si possible. Il est raisonnable d'envisager une rotation des opioïdes ou l'utilisation d'une stratégie sans opioïde pour maîtriser la douleur. Il n'y a actuellement aucun traitement bien établi de l'HIO.

Considérations périopératoires

APO-TRAMADOL n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration avant une intervention chirurgicale pour la prise en charge de la douleur postopératoire). APO-TRAMADOL doit être uniquement utilisé pendant la période postopératoire chez les patients qui peuvent prendre des médicaments par voie orale.

L'administration d'analgésiques dans la période périopératoire doit être prise en charge par des professionnels de la santé possédant la formation et l'expérience nécessaires (p. ex. par un anesthésiste).

On a montré que le tramadol et les autres opioïdes de type morphine diminuent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire fréquente, surtout après une chirurgie intra-abdominale pour laquelle on a administré des analgésiques opioïdes. Il convient de surveiller de près les patients qui reçoivent des opioïdes en période postopératoire pour déceler toute diminution de la motilité intestinale. Un traitement symptomatique standard doit être mis en place.

Déficiences psychomotrices

APO-TRAMADOL peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour accomplir des tâches qui pourraient se révéler dangereuses, par exemple conduire une automobile ou faire

fonctionner des machines. On doit mettre les patients en garde à ce sujet. Il faut aussi mettre en garde les patients contre les effets combinés du tramadol avec d'autres déprimeurs du SNC, notamment d'autres opioïdes, la phénothiazine, les sédatifs/hypnotiques et l'alcool.

Effets respiratoires

Dépression respiratoire : APO-TRAMADOL doit être administré avec prudence chez les patients présentant un risque de dépression respiratoire. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée. Lorsque des doses importantes du chlorhydrate de tramadol sont administrées conjointement à des anesthésiques ou de l'alcool, une dépression respiratoire peut en résulter. Une dépression respiratoire doit être traitée comme une surdose. Si l'administration de naloxone est prévue, la prudence est de rigueur, car la naloxone peut déclencher des crises convulsives (voir **Risque de crises convulsives** et **SURDOSAGE**).

On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, associée à l'utilisation d'opioïdes, même aux doses recommandées. La dépression respiratoire causée par l'utilisation d'opioïdes, si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, pourrait entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation étroite du patient, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes opioïdes. Le tramadol doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients dont la réserve respiratoire est nettement réduite, qui présentent une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Bien qu'une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir à tout moment lors de l'utilisation d'APO-TRAMADOL, le risque est plus important à l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par APO-TRAMADOL et après les augmentations de la dose.

La dépression respiratoire pouvant mettre la vie en danger est plus susceptible de se produire chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis chez qui la pharmacocinétique ou la clairance sont altérées, comparativement à celles des patients plus jeunes et en meilleure santé.

Pour diminuer le risque de dépression respiratoire, une posologie et un ajustement posologique appropriés d'APO-TRAMADOL sont essentiels. Lorsque des patients passent d'un autre produit opioïde à ce médicament, la surestimation de la dose d'APO-TRAMADOL peut entraîner une surdose mortelle avec la première dose. Chez ces patients, on doit envisager l'emploi d'analgésiques non opioïdes, si possible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**, **Groupes présentant un risque particulier**, et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Apnée du sommeil : Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, comme des syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris l'hypoxie liée au sommeil) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le risque d'ACS augmente de façon proportionnelle à la dose d'opioïde utilisée. Il faut évaluer les patients de façon continue pour détecter l'apparition d'une nouvelle apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil existante. Chez ces patients, il faut envisager de réduire la dose ou

d'arrêter le traitement opioïde, le cas échéant, en utilisant les meilleures pratiques pour réduire progressivement la dose d'opioïdes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance**).

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

L'utilisation concomitante d'APO-TRAMADOL et d'un IMAO est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Des études menées chez l'animal ont montré une augmentation du nombre de décès lors de l'administration concomitante d'un IMAO et de tramadol. L'utilisation concomitante d'APO-TRAMADOL et d'un IMAO accroît le risque d'événements indésirables, y compris de crises convulsives (voir **Risque de crises convulsives** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) et de syndrome sérotoninergique (voir **Syndrome sérotoninergique**).

Métabolisme ultrarapide des substrats l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP) :

Certaines personnes sont des métaboliseurs ultrarapides des substrats de la CYP2D6. Ces personnes convertissent plus rapidement que d'autres le tramadol en son métabolite opioïde plus puissant, le *O*-déméthyl-tramadol (M1). Même aux schémas posologiques indiqués, cette conversion rapide pourrait entraîner des effets secondaires de type opioïde plus importants que prévu, notamment une dépression respiratoire pouvant mettre la vie en danger ou mortelle, ou des signes de surdose (comme une somnolence extrême, de la confusion ou une respiration superficielle) (voir **SURDOSAGE, Symptômes; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Travail, accouchement et femmes qui allaitent; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**). La prévalence de ce phénotype CYP2D6 varie considérablement au sein de la population (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Race**).

Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique : On doit surveiller les signes de dépression respiratoire chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire et chez les patients dont la réserve respiratoire est nettement réduite, qui présentent une hypoxie, un taux de dioxyde de carbone sanguin augmenté ou une dépression respiratoire préexistante, en particulier lors de l'instauration du traitement par APO-TAPENTADOL et de l'ajustement posologique, car chez ces patients, APO-TRAMADOL, même aux doses thérapeutiques habituelles, risque de diminuer la stimulation respiratoire au point d'entraîner une apnée. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible. L'utilisation d'APO-TRAMADOL est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, présentant une maladie obstructive des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonction sexuelle/reproduction

L'utilisation à long terme d'opioïdes peut être associée à une baisse des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une faible libido, une dysfonction érectile ou l'infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Déficit androgénique**).

Populations particulières

Groupes présentant un risque particulier : Le tramadol doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et de drogues, et à des doses réduites aux patients affaiblis, aux patients dont la fonction pulmonaire est gravement réduite et à ceux qui sont atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie prostatique ou de rétrécissement urétral.

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été menée chez l'humain. Les études sur la reproduction animale n'ont révélé aucun signe d'effet néfaste pour le fœtus attribuable au tramadol (voir **TOXICOLOGIE, Tératogénicité**). APO-TRAMADOL traverse la barrière placentaire; par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer le médicament aux femmes enceintes, sauf si le médecin juge que les bienfaits prévus l'emportent sur les risques potentiels.

Les femmes enceintes utilisant des opioïdes ne doivent pas arrêter leur médicament soudainement, car cela pourrait entraîner des complications pour la grossesse. La diminution de la dose doit se faire lentement et sous supervision médicale afin d'éviter des événements indésirables graves pour le fœtus.

L'utilisation prolongée d'opioïdes chez la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez les adultes, le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes peut mettre la vie en danger (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables signalés antérieurement dans le cadre des essais cliniques ou après la commercialisation du produit**).

Travail, accouchement et femmes qui allaitent : Comme les opioïdes traversent la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, il n'est pas recommandé d'administrer APO-TRAMADOL aux femmes qui allaitent ou pendant le travail et l'accouchement à moins que, selon le jugement du médecin, les bienfaits prévus l'emportent sur les risques potentiels. L'utilisation d'opioïdes pendant l'accouchement peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. La naloxone, un médicament qui antagonise les effets des opioïdes, doit être facilement disponible en cas d'utilisation d'APO-TRAMADOL chez cette population.

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

Le tramadol est soumis au même métabolisme polymorphe que la codéine, ce qui signifie que des sujets métaboliseurs ultrarapides des substrats de la CYP2D6 peuvent éventuellement être exposés à des taux d'*O*-desméthyltramadol (M1) pouvant mettre la vie en danger. Au moins un cas de décès a été signalé chez un nourrisson allaité ayant été exposé à des taux élevés de morphine dans le lait maternel, parce que la mère était un métaboliseur ultrarapide de la codéine. Un bébé allaité par une mère traitée par APO-TRAMADOL et qui est un métaboliseur ultrarapide, pourrait être exposé à des taux élevés de M1 et présenter une dépression respiratoire pouvant mettre la vie en danger. Par conséquent, l'utilisation de tramadol par la mère peut

entraîner des effets indésirables graves, y compris la mort chez les nourrissons allaités (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets respiratoires**).

Enfants (< 18 ans) : L'utilisation d'APO-TRAMADOL est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans (voir **CONTRE-INDICATIONS**). L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de tramadol n'ont pas été étudiées chez l'enfant. Par conséquent, l'utilisation d'APO-TRAMADOL en comprimés n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. De plus, les patients adolescents (âgés de 12 à 18 ans) qui sont obèses ou qui souffrent d'affections comme l'apnée obstructive du sommeil ou une maladie pulmonaire grave présentent un risque accru de problèmes respiratoires graves; l'utilisation d'APO-TRAMADOL n'est pas recommandée chez ces patients. En raison du risque de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital et de décès, il faut éviter d'utiliser APO-TRAMADOL chez des adolescents (12 à 18 ans) qui présentent d'autres facteurs de risque pouvant augmenter leur sensibilité aux effets dépressifs du tramadol sur la respiration. Ces facteurs de risque comprennent les affections associées à une hypoventilation comme l'état postopératoire, l'apnée obstructive du sommeil et l'utilisation concomitante d'autres médicaments causant une dépression respiratoire.

Personnes âgées (> 65 ans) : En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique et être ajustée progressivement en raison de la plus grande fréquence de baisse de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladie concomitante et d'autres traitements médicamenteux dans cette population. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, des doses quotidiennes supérieures à 300 mg ne sont pas recommandées (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

APO-TRAMADOL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Le métabolisme du tramadol et du M1 est réduit chez les patients présentant une cirrhose du foie au stade avancé. Chez les patients atteints de cirrhose, il est recommandé d'ajuster le schéma posologique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

Patients atteints d'insuffisance rénale

APO-TRAMADOL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**). L'insuffisance rénale entraîne une diminution de la vitesse et du degré d'excrétion du tramadol et de son métabolite actif, M1. Le métabolisme du tramadol et du M1 est réduit chez les patients présentant une cirrhose du foie au stade avancé. Chez les patients atteints de cirrhose, il est recommandé d'ajuster le schéma posologique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables d'APO-TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) en comprimés sont semblables à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent un prolongement des effets pharmacologiques de la classe de médicaments. Les principaux risques associés aux opioïdes comprennent la dépression respiratoire et du système nerveux central et, à un degré moindre, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

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

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et calculer les taux approximatifs.

Incidence des effets indésirables liés au chlorhydrate de tramadol dans le cadre d'essais sur l'utilisation à long terme du médicament pour le traitement de la douleur non cancéreuse (essais qui ne portaient pas sur l'ajustement posologique)

Le chlorhydrate de tramadol a été administré à 550 patients pendant les périodes de prolongation ouvertes ou à double insu dans le cadre d'études sur la douleur chronique non cancéreuse. Parmi ces patients, 375 étaient âgés de 65 ans ou plus. Le tableau 1.1 présente le taux d'incidence cumulative des effets indésirables les jours 7, 30 et 90 pour les effets les plus fréquents (5 % ou plus le 7^e jour). Les événements indésirables signalés le plus souvent touchaient le système nerveux central et le système gastro-intestinal. Les taux d'incidence globaux des effets indésirables observés dans le cadre de ces essais étaient semblables entre le groupe traité par le chlorhydrate de tramadol et les groupes ayant reçu un témoin actif, soit de l'acétaminophène avec codéine ou de l'aspirine avec codéine, mais les taux d'abandon en raison d'effets indésirables semblaient plus élevés dans les groupes traités par le chlorhydrate de tramadol. Dans les groupes traités par le tramadol, 16,8 à 24,5 % des patients se sont retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable, comparativement à 9,6 à 11,6 % pour l'acétaminophène avec codéine et

18,5 % pour l'aspirine avec codéine.

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

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

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

Deux essais sur l'ajustement posologique ont démontré que l'incidence des abandons en raison d'EI pouvait significativement diminuer si la posologie était ajustée.

Incidence des effets indésirables liés au chlorhydrate de tramadol dans l'essai sur l'ajustement posologique CAPSS-047

Lors de la phase à double insu de cette étude pivot, les troubles gastro-intestinaux (principalement les nausées et les vomissements) et les étourdissements étaient les effets indésirables signalés le plus souvent par les sujets traités par le tramadol (tableau 1.2). La plupart des événements indésirables ont été évalués comme étant d'intensité légère ou modérée et se sont résolus.

Tableau 1.2 : Événements indésirables dans le cadre de la phase à double insu de l'essai CAPSS-047 – Événements indésirables^b fréquemment signalés ($\geq 2\%$ ^a) et incidence totale des événements indésirables résumés par appareil ou système, groupe de traitement et terme privilégié selon le système de classification des effets indésirables de l'OMS (WHOART)

Événements indésirables au cours de la phase à double insu de l'essai CAPSS-047 \geq 2 % des patients						
Groupe sous tramadol/calendrier d'ajustement posologique						
Appareil ou système	10 jours jusqu'à 200 mg/jour N = 54		16 jours jusqu'à 200 mg/jour N = 59		13 jours jusqu'à 150 mg/jour N = 54	
Terme privilégié	n	%	n	%	N	%
Tout événement indésirable	41	75,9	41	69,5	33	61,1
Organisme entier – Troubles généraux						
Symptômes pseudo-grippaux	0	0,0	2	3,4	0	0,0
Douleur	1	1,9	2	3,4	0	0,0
Fatigue	0	0,0	0	0,0	2	3,7
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique						
Étourdissements	4	7,4	4	6,8	4	7,4
Céphalées	10	18,5	9	15,3	7	13,0
Troubles gastro-intestinaux						
Sécheresse de la bouche	0	0,0	1	1,7	3	5,6
Constipation	4	7,4	2	3,4	6	11,1
Diarrhée	4	7,4	3	5,1	1	1,9
Vomissements	10	18,5	7	11,9	4	7,4
Nausées	29	53,7	25	42,4	18	33,3
Troubles psychiatriques						
Insomnie	1	1,9	2	3,4	2	3,7
Somnolence	5	9,3	4	6,8	0	0,0
Troubles de l'appareil reproducteur chez la femme						
Troubles menstruels	0	0,0	2	2,0	0	0,0
Troubles de l'appareil reproducteur chez l'homme						
Épididymite	0	0,0	0	0,0	1	11,1
Troubles respiratoires						
Toux	0	0,0	3	5,1	0	0,0
Sinusite	1	1,9	2	3,4	2	3,7
Infection des voies respiratoires supérieures	2	3,7	0	0,0	0	0,0
Troubles de la peau et des annexes cutanées						
Prurit	0	0,0	2	3,4	2	3,7
Éruption cutanée	2	3,7	1	1,7	4	7,4

^a Termes privilégiés signalés par \geq 2 % des sujets dans un ou plusieurs groupes de traitement, population en intention de traiter.

^b Nombre de patients présentant un événement indésirable; les nombres présentés correspondent à tous les événements, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude.

Sédation : La sédation est un effet secondaire courant des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes qui n'ont jamais pris d'opioïdes. La sédation pourrait notamment s'expliquer, du moins en partie, par le fait que les patients ont souvent besoin de récupérer d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas trop marquée, ne nécessiteront pas de traitement autre que des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïdes doit être réduite et d'autres causes doivent être examinées. Certaines des causes possibles sont les suivantes : médicament ayant un effet dépresseur sur le SNC administré en concomitance, dysfonctionnement hépatique ou rénal, métastases au cerveau, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, celle-ci pourra de nouveau être augmentée, avec précaution, après trois ou quatre

jours, s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être attribuables à une hypotension orthostatique, surtout chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, et peuvent s'atténuer lorsque le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : La nausée est un effet indésirable courant en début de traitement par des analgésiques opioïdes, et l'on croit qu'elle est induite par l'activation d'une zone de déclenchement des chimiorécepteurs, par la stimulation de l'appareil vestibulaire et par une vidange gastrique plus lente. La prévalence des nausées diminue lors d'un traitement continu par les analgésiques opioïdes. Quand on instaure un traitement par un opioïde en cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, la recherche des causes de nausées devrait inclure la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées persistantes qui ne répondent pas à la réduction de la dose peuvent être causées par une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes comprenant l'anorexie, la sensation de satiété précoce, les vomissements et le ballonnement abdominal. Ces symptômes répondent à un traitement à long terme par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Pratiquement tous les patients qui prennent des opioïdes de façon régulière éprouvent des problèmes de constipation. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou alitées, un fécalome peut en résulter. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement prolongé par opioïdes. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et d'autres moyens appropriés doivent être utilisés au besoin. Puisqu'un fécalome peut se présenter sous forme de diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

Incidence de 1 % à moins de 5 %, lien de causalité possible : la liste suivante énumère les effets indésirables survenus avec une incidence de 1 % à moins de 5 % dans les essais cliniques et pour lesquels il existe un lien de causalité possible avec le chlorhydrate de tramadol.

Organisme entier : Malaise

Appareil cardiovasculaire : Vasodilatation

Système nerveux central : Anxiété, confusion, trouble de la coordination, euphorie, myosis, nervosité, trouble du sommeil

Appareil gastro-intestinal : Douleur abdominale, anorexie, flatulences

Appareil locomoteur : Hypertonie

Peau : Éruptions cutanées

Organes des sens : Troubles visuels

Appareil génito-urinaire : Symptômes ménopausiques, mictions fréquentes, rétention urinaire

Incidence de 1 %, lien de causalité possible : la liste suivante énumère les effets indésirables dont l'incidence était inférieure à 1 % au cours des essais cliniques ou ayant été signalés après la commercialisation du produit.

Organisme entier : Blessures accidentelles, réaction allergique, anaphylaxie, décès, tendance suicidaire, perte de poids, syndrome sérotoninergique (changement de l'état mental,

hyperréflexie, fièvre, frissons, tremblements, agitation, diaphorèse, crises convulsives et coma)

Appareil cardiovasculaire : Hypotension orthostatique, syncope, tachycardie

Système nerveux central : Démarche anormale, amnésie, dysfonctionnement cognitif, dépression, difficulté à se concentrer, hallucinations, paresthésie, crises convulsives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), tremblements

Appareil respiratoire : Dyspnée

Peau : syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, urticaire, vésicules

Organes des sens : Dysgueusie

Appareil génito-urinaire : Dysurie, trouble menstruel

Les effets indésirables suivants se manifestent moins fréquemment avec les analgésiques opioïdes et comprennent ceux signalés lors des essais cliniques portant sur APO-TRAMADOL, qu'ils soient ou non liés à l'emploi du chlorhydrate de tramadol.

Autres effets indésirables, lien de causalité inconnu : Divers autres événements indésirables ont été signalés dans de rares cas par des patients ayant pris du chlorhydrate de tramadol au cours des essais cliniques ou après la commercialisation du produit. Aucun lien de causalité n'a été établi entre le chlorhydrate de tramadol et ces événements. Cependant, les événements les plus importants sont énumérés ci-dessous afin d'alerter le médecin à leur sujet.

Appareil cardiovasculaire : Anomalies à l'ECG, hypertension, hypotension, ischémie du myocarde, palpitations, œdème pulmonaire, embolie pulmonaire

Système nerveux central : Migraine, troubles de l'élocution

Appareil gastro-intestinal : Saignement gastro-intestinal, hépatite, stomatite, insuffisance hépatique

Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : Augmentation du taux de créatinine, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, diminution du taux d'hémoglobine, protéinurie

Organes des sens : Cataractes, surdité, acouphènes

Autres effets indésirables signalés antérieurement dans le cadre des essais cliniques ou après la commercialisation du produit

Les événements indésirables signalés lors de l'utilisation de produits à base de tramadol comprennent : réactions allergiques (incluant anaphylaxie, œdème de Quincke et urticaire), bradycardie, convulsions, dépendance au médicament, sevrage de drogues (y compris agitation, anxiété, symptômes gastro-intestinaux, hallucinations [auditives et visuelles], hyperkinésie, insomnie, nervosité, tremblements), hyperactivité, hypoactivité, hypotension, aggravation de l'asthme et dépression respiratoire. Les autres événements indésirables signalés lors de l'utilisation de produits à base de tramadol et pour lesquels n'a été mis en évidence aucun lien de causalité comprennent : difficulté à se concentrer, hépatite, insuffisance hépatique, œdème pulmonaire, syndrome de Stevens-Johnson et tendance suicidaire.

Le syndrome sérotoninergique (dont les symptômes peuvent comprendre : changement de l'état mental, hyperréflexie, fièvre, frissons, tremblements, agitation, diaphorèse, crises convulsives et coma) a été signalé avec le tramadol lors d'une utilisation concomitante avec d'autres agents sérotoninergiques comme les ISRS et les IMAO. Après la commercialisation des produits contenant du tramadol, on a signalé de rares cas de délire, de myosis, de mydriase et de troubles de l'élocution, et de très rares cas de trouble du mouvement, y compris la dyskinesie ou

la dystonie.

Un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, une fibrillation ventriculaire et une tachycardie ventriculaire ont été signalés après la commercialisation du médicament.

Des cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients traités par le tramadol, principalement chez ceux qui présentaient des facteurs de risque prédisposants, comme le diabète et l'insuffisance rénale, ou un âge avancé. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit du tramadol à des patients diabétiques. Une surveillance plus fréquente de la glycémie pourrait être appropriée, y compris au moment de l'instauration du traitement ou d'une augmentation de la dose.

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée des opioïdes peut avoir une influence sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et entraîner un déficit androgénique qui peut se manifester par une baisse de la libido, l'impuissance, la dysfonction érectile, l'aménorrhée ou l'infertilité. Le lien de causalité des opioïdes dans le syndrome clinique d'hypogonadisme est inconnu parce que les divers facteurs de stress médicaux, physiques, liés au mode de vie et psychologiques qui sont susceptibles d'influer sur les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été déterminés de façon adéquate dans le cadre des études menées jusqu'à présent. Les patients présentant les symptômes de déficit androgénique doivent subir des épreuves de laboratoire.

Hallucinations : Après la commercialisation du produit, des hallucinations visuelles et auditives ont été signalées aux doses thérapeutiques de tramadol et à un taux plus élevé chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes. Cela concorde avec la plus grande fréquence des facteurs de risque potentiels, soit la polypharmacie, l'insuffisance hépatique et rénale et les affections concomitantes chez les personnes âgées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

D'après ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, le tramadol présente un potentiel d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Les différents types d'interactions, de même que des recommandations générales associées à ces interactions et des listes d'exemples sont décrits dans le tableau 1.3 ci-après. Ces listes d'exemples ne sont pas exhaustives et, par conséquent, il est recommandé de consulter la monographie de chaque médicament administré en concomitance avec le tramadol pour obtenir des renseignements sur les voies d'interaction, les risques potentiels et les mesures particulières à prendre en cas d'administration concomitante (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Métabolisme**).

Tableau 1.3 : Interactions médicamenteuses avec APO-TRAMADOL

Inhibiteurs de la CYP2D6	
<i>Mécanisme :</i>	Inhibition de l'enzyme entraînant une diminution du taux de métabolisme du tramadol.
<i>Incidence clinique :</i>	L'utilisation concomitante d'APO-TRAMADOL et d'un inhibiteur de la CYP2D6 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique du tramadol et une diminution de la concentration plasmatique du M1, en particulier quand l'inhibiteur est ajouté après l'atteinte d'une dose stable d'APO-TRAMADOL. Étant donné que le M1 est un agoniste μ -opioïde plus puissant, l'exposition plus faible au M1 peut entraîner une diminution des effets thérapeutiques et des signes et symptômes de sevrage des opioïdes chez les patients qui avaient développé une dépendance physique au tramadol. Une augmentation de l'exposition au tramadol peut accroître ou prolonger les effets thérapeutiques, et augmenter ainsi le risque d'événements indésirables graves, y compris de crises convulsives, de syndrome sérotoninergique et d'allongement de l'intervalle QTc pouvant entraîner des arythmies cardiaques. Après l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de la CYP2D6, à mesure que les effets de l'inhibiteur diminuent, la concentration plasmatique du tramadol diminuera également et la concentration plasmatique de M1 augmentera, ce qui pourrait accroître ou prolonger les effets thérapeutiques, mais augmenter également les effets indésirables liés à la toxicité induite par les opioïdes et causer une dépression respiratoire potentiellement mortelle (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).
<i>Intervention :</i>	Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la CYP2D6 est requise, il faut suivre les patients de près pour déceler l'apparition d'effets indésirables, y compris le sevrage des opioïdes, les crises convulsives et le syndrome sérotoninergique de même qu'un allongement de l'intervalle QTc pouvant entraîner des arythmies cardiaques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Métabolisme ultrarapide de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 [CYP]). En cas d'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de la CYP2D6, il faut envisager de diminuer la dose d'APO-TRAMADOL jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables. Il faut surveiller de près les patients pour déceler l'apparition d'événements indésirables, y compris la dépression respiratoire et la sédation.
<i>Exemples :</i>	Quinidine, fluoxétine, paroxétine, amitriptyline et bupropion
Inhibiteurs de la CYP3A4	
<i>Mécanisme :</i>	Inhibition de l'enzyme entraînant une diminution du taux de métabolisme du tramadol.

<i>Incidence clinique :</i>	<p>L'utilisation concomitante d'APO-TRAMADOL et d'un inhibiteur de la CYP3A4 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de tramadol et entraîner une quantité de tramadol métabolisé par la CYP2D6 plus importante et des taux plus élevés de M1. Une plus grande exposition au tramadol causée par une inhibition de la CYP3A4 peut également être associée à des événements indésirables graves, y compris des crises convulsives, un syndrome sérotoninergique et un allongement de l'intervalle QTc pouvant entraîner des arythmies cardiaques.</p> <p>Après l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de la CYP3A4, à mesure que les effets de l'inhibiteur diminuent, la concentration plasmatique de tramadol diminuera également et entraînera une baisse de l'efficacité des opioïdes et l'apparition possible de signes et symptômes de sevrage des opioïdes chez les patients qui avaient développé une dépendance physique au tramadol.</p>
<i>Intervention :</i>	<p>Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la CYP3A4 est requise, il faut envisager de réduire la dose d'APO-TRAMADOL jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables. Il faut suivre les patients de près en raison du risque accru d'événements indésirables graves, y compris des crises convulsives et un syndrome sérotoninergique, un allongement de l'intervalle QTc pouvant entraîner des arythmies cardiaques et d'effets indésirables liés à la toxicité induite par les opioïdes, y compris une dépression respiratoire potentiellement mortelle, en particulier lorsque l'inhibiteur est ajouté après l'atteinte d'une dose stable d'APO-TRAMADOL.</p> <p>En cas d'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de la CYP3A4, il faut envisager d'augmenter la dose d'APO-TRAMADOL jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables. Il faut également suivre les patients de près pour déceler tout signe ou symptôme de sevrage des opioïdes.</p>
<i>Exemples :</i>	Antibiotiques macrolides (p. ex. érythromycine), antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole), inhibiteurs de la protéase (p. ex. ritonavir)
Inducteurs de la CYP3A4	
<i>Mécanisme :</i>	Induction de l'enzyme entraînant une hausse du taux de métabolisme du tramadol.
<i>Incidence clinique :</i>	<p>L'utilisation concomitante d'APO-TRAMADOL et d'un inducteur de la CYP3A4 peut diminuer la concentration plasmatique du tramadol entraînant une baisse de l'efficacité ou l'apparition d'un syndrome de sevrage chez les patients qui ont développé une dépendance physique au tramadol.</p> <p>Après l'arrêt d'un traitement par un inducteur de la CYP3A4, à mesure que les effets de l'inducteur diminuent, la concentration plasmatique du tramadol augmentera, ce qui pourrait accroître ou prolonger à la fois les</p>

	effets thérapeutiques et les effets indésirables et causer une dépression respiratoire grave, des crises convulsives et un syndrome sérotoninergique.
<i>Intervention :</i>	<p>Si l'utilisation concomitante d'un inducteur de la CYP3A4 est requise, il faut envisager d'augmenter la dose d'APO-TRAMADOL jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables. Il faut suivre les patients de près pour déceler tout signe de sevrage des opioïdes.</p> <p>En cas d'arrêt d'un traitement par un inducteur de la CYP3A4, il faut envisager de réduire la dose d'APO-TRAMADOL et surveiller l'apparition de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique, ainsi que tout signe de sédation et de dépression respiratoire.</p> <p>L'effet analgésique du tramadol chez les patients sous carbamazépine, un inducteur de la CYP3A4, peut être significativement réduit. Étant donné que la carbamazépine augmente le métabolisme du tramadol, et en raison du risque de crises convulsives associé au tramadol, l'administration concomitante d'APO-TRAMADOL et de carbamazépine n'est pas recommandée.</p>
<i>Exemples :</i>	Rifampicine, carbamazépine, phénytoïne
Benzodiazépines et autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) y compris l'alcool	
<i>Mécanisme :</i>	Effet pharmacodynamique additif ou synergique
<i>Incidence clinique :</i>	En raison des effets pharmacologiques additifs, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool), ou de bêta-bloquants augmente le risque d'hypotension, de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Si l'utilisation concomitante d'APO-TRAMADOL et d'un dépresseur du SNC est nécessaire sur le plan clinique, il faut prescrire la dose efficace la plus faible et la durée d'administration concomitante la plus courte pour les deux médicaments. Il faut également suivre les patients de près pour déceler l'apparition de signes de dépression respiratoire.
<i>Intervention :</i>	Il faut réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées et limiter les doses et les durées de traitement au minimum requis. Il faut également suivre les patients de près pour déceler l'apparition de signes de dépression respiratoire et de sédation (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
<i>Exemples :</i>	Benzodiazépines et autres sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, autres opioïdes, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool.
Médicaments sérotoninergiques	
<i>Mécanisme :</i>	Effet pharmacodynamique additif ou synergique

<i>Incidence clinique :</i>	L'utilisation concomitante de tramadol et de médicaments sérotoninergiques augmente le risque d'événements indésirables, y compris de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique.
<i>Intervention :</i>	Il faut être prudent quand on administre APO-TRAMADOL à des patients qui prennent médicaments sérotoninergiques et surveiller l'apparition de signes d'événements indésirables. Si l'on soupçonne un syndrome sérotoninergique, il faut arrêter l'administration d'APO-TRAMADOL.
<i>Exemples :</i>	Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), antidépresseurs tricycliques (ATC), triptans, antagonistes du récepteur 5-HT ₃ , médicaments qui affectent le système de neurotransmission sérotoninergique (p. ex. mirtazapine et trazodone), certains myorelaxants (p. ex. cyclobenzaprine), inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex. linézolide et bleu de méthylène, lithium ou millepertuis commun), précurseurs de la sérotonine comme le L-tryptophane, et les médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine ou qui altèrent le métabolisme du tramadol (inhibiteurs de la CYP2D6 et de la CYP3A4).
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	
<i>Mécanisme :</i>	Effet pharmacodynamique additif ou synergique
<i>Incidence clinique :</i>	L'utilisation concomitante d'APO-TRAMADOL et d'un IMAO ou l'utilisation d'APO-TRAMADOL dans les 14 jours suivant la fin du traitement par un IMAO est contre-indiquée en raison du risque accru de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique (voir CONTRE-INDICATIONS). Les interactions des IMAO avec les opioïdes peuvent se manifester sous la forme d'un syndrome sérotoninergique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Médicaments sérotoninergiques) ou d'une toxicité liée aux opioïdes (p. ex. dépression respiratoire, coma) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets respiratoires).
<i>Intervention :</i>	Il ne faut pas utiliser APO-TRAMADOL chez les patients prenant des IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un tel traitement.
<i>Exemples :</i>	Phénelzine, tranylcypromine, linézolide
Warfarine	
<i>Incidence clinique :</i>	En fonction de la situation médicale, il faut évaluer périodiquement le temps de prothrombine lorsqu'APO-TRAMADOL est administré en concomitance avec cet agent en raison de cas d'augmentation du rapport international normalisé (RIN) chez certains patients. De rares cas d'altération de l'effet de la warfarine, y compris une augmentation du temps de prothrombine, ont été signalés après la commercialisation du tramadol.
<i>Intervention :</i>	Il faut surveiller le temps de prothrombine des patients prenant de la warfarine pour déceler l'apparition de signes d'une interaction et ajuster la dose de warfarine au besoin.
Cimétidine	

<i>Incidence clinique :</i>	L'administration concomitante de tramadol et de cimétidine ne modifie pas de façon cliniquement significative la pharmacocinétique du tramadol.
Digoxine	
<i>Incidence clinique :</i>	De rares cas de toxicité par la digoxine associée au tramadol ont été signalés après la commercialisation du tramadol.
<i>Intervention :</i>	Il faut surveiller les patients pour déceler l'apparition de signes de toxicité par la digoxine et traiter au besoin.

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc :

On doit éviter l'emploi concomitant d'APO-TRAMADOL et de médicaments qui allongent l'intervalle QTc. Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc ou à des torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter, les exemples de la liste ci-dessous. Certains éléments (mais pas nécessairement tous les éléments) des classes chimiques/pharmacologiques énumérées ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc ou à des torsades de pointes :

- les antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- les antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- les antiarythmiques de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone);
- les antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone);
- les antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques comme l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline);
- les opioïdes (p. ex. méthadone);
- les antibiotiques macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus);
- les antibiotiques quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- la pentamidine;
- les antipaludiques (p. ex. quinine, chloroquine);
- les antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- la dompéridone;
- les antagonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex. ondansétron);
- les inhibiteurs de tyrosine kinase (p. ex. sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib);
- le trioxyde de diarsenic;
- les inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex. vorinostat);
- les agonistes des récepteurs β 2-adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol).

Médicaments qui affectent les électrolytes

L'utilisation d'APO-TRAMADOL avec des médicaments qui peuvent réduire les taux d'électrolytes doit être évitée dans la mesure du possible. Les médicaments qui peuvent réduire les taux d'électrolytes comprennent, sans s'y limiter, les suivants :

- les diurétiques de l'anse ou thiazidiques, et diurétiques connexes;
- les laxatifs et les lavements;
- l'amphotéricine B;
- les corticostéroïdes à forte dose;

- les inhibiteurs de la pompe à protons.

La précédente liste de médicaments pouvant potentiellement exercer une interaction n'est pas exhaustive. Il convient de consulter les sources d'information actuelles sur les médicaments nouvellement approuvés qui allongent l'intervalle QTc ou réduisent les taux d'électrolytes, ainsi que sur d'autres médicaments plus anciens chez lesquels ces effets ont été récemment établis. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables signalés antérieurement dans le cadre des essais cliniques ou après la commercialisation du produit; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**).

Interactions médicament-aliment

L'administration orale d'APO-TRAMADOL avec des aliments n'a pas d'effet significatif sur son taux d'absorption ni l'ampleur de son absorption. Par conséquent, APO-TRAMADOL peut être administré sans égard à la prise d'aliments.

Interactions médicament-mode de vie

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, encadré Mises en garde et précautions importantes**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

APO-TRAMADOL ne doit être utilisé que chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces ou non tolérées.

Hormis en cas de fractionnement des doses aux fins de la posologie prescrite, les comprimés APO-TRAMADOL doivent être avalés entiers. Le fait de couper, de briser, d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les comprimés APO-TRAMADOL (entiers ou fractionnés en deux) peut entraîner des événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pour la douleur aiguë, on recommande d'administrer APO-TRAMADOL pendant 7 jours, au maximum, à la dose la plus faible qui procure un soulagement adéquat de la douleur.

Toutes les doses d'opioïdes comportent un risque inhérent d'événements indésirables fatals ou non fatals. Ce risque augmente avec les doses plus élevées. Le risque de chaque patient doit être évalué avant de prescrire APO-TRAMADOL, car la probabilité de présenter des événements indésirables graves peut dépendre du type d'opioïdes, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur aussi bien que du propre degré de tolérance du patient. De plus, l'intensité de la douleur doit être évaluée de façon régulière afin de confirmer la dose la plus adéquate et le besoin ultérieur d'administration d'APO-TRAMADOL (voir Posologie recommandée et ajustement posologique ci-dessous).

Considérations posologiques

APO-TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) en comprimés doit être uniquement utilisé pendant la période postopératoire chez les patients qui peuvent prendre des médicaments par

voie orale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires**).

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

APO-TRAMADOL en comprimés ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres produits contenant du tramadol.

En raison des différences de propriétés pharmacocinétiques, les comprimés APO-TRAMADOL ne sont pas interchangeables avec les préparations de tramadol à libération prolongée.

APO-TRAMADOL peut être pris avec ou sans nourriture.

Il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée d'APO-TRAMADOL. La dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible conformément aux objectifs thérapeutiques de chaque patient.

Dose recommandée et modification posologique

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

Adultes :

Ajustement posologique :

L'ajustement posologique est la clé du succès dans le traitement par des analgésiques opioïdes.

Une bonne optimisation des doses ajustées en fonction du soulagement de la douleur du patient doit reposer sur l'administration de la dose la plus faible permettant d'atteindre l'objectif global du traitement d'un soulagement satisfaisant de la douleur avec des effets secondaires acceptables.

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient.

Chez les patients atteints d'une douleur chronique modérée à modérément intense ne nécessitant pas un début d'effet analgésique rapide, on peut améliorer la tolérabilité d'APO-TRAMADOL en instaurant le traitement selon le schéma d'ajustement posologique suivant : Le traitement par APO-TRAMADOL doit débiter à raison de 25 mg/jour (la moitié d'un comprimé APO-TRAMADOL sécable) chaque matin, puis on augmente la dose par palier de 25 mg en doses distinctes tous les 3 jours, pour atteindre 100 mg/jour (25 mg, 4 fois par jour [f.p.j.]). Par la suite, la dose quotidienne totale peut être augmentée de 50 mg, selon la tolérance, tous les 3 jours, pour atteindre 200 mg/jour (50 mg, 4 f.p.j.), comme cela est illustré au tableau 1.4 ci-dessous.

Jours 1 à 3	Jours 4 à 6	Jours 7 à 9	Jours 10 à 12	Jours 13 à 15	Jours 16 à 18
Commencer par 25 mg (le matin) (la moitié d'un comprimé sécable APO-TRAMADOL)	25 mg, 2 f.p.j.	25 mg, 3 f.p.j.	25 mg, 4 f.p.j.	50 mg, 3 f.p.j.	50 mg, 4 f.p.j.

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

Pour le sous-groupe de patients chez qui un début d'effet analgésique rapide est nécessaire et pour qui les bienfaits l'emportent sur le risque d'abandon en raison d'événements indésirables associés à des doses initiales plus élevées, on peut administrer APO-TRAMADOL à 50-100 mg, au besoin, pour le soulagement de la douleur, toutes les 4 à 6 heures, **sans dépasser 400 mg/jour**.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

Une dépression respiratoire a été observée chez des patients âgés après l'administration de fortes doses initiales d'opioïdes à des patients qui ne toléraient pas les opioïdes ou lorsque les opioïdes étaient administrés en concomitance avec d'autres agents pouvant avoir un effet dépressur sur la respiration. Il faut instaurer le traitement par APO-TRAMADOL à faible dose et augmenter progressivement la posologie jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité. Pour les patients âgés **de plus de 75 ans**, la posologie totale ne doit pas dépasser 300 mg/jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de tramadol n'ont pas été étudiées chez l'enfant. Par conséquent, l'utilisation d'APO-TRAMADOL en comprimés n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Utilisation avec des médicaments non opioïdes :

Si le patient reçoit un analgésique non opioïde, il peut continuer de le prendre. Si l'on arrête l'administration du médicament non opioïde, il faut envisager d'augmenter la dose d'opioïdes pour compenser les effets de l'analgésique non opioïde. APO-TRAMADOL peut être utilisé sans

danger en concomitance avec les posologies habituelles d'autres analgésiques non opioïdes.

Prise en charge des patients ayant besoin de médicaments de secours :

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

Ajustement ou baisse de la posologie :

Une dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique a tendance à se produire lors de l'administration prolongée d'opioïdes, y compris d'APO-TRAMADOL. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite de l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements. Il ne faut pas arrêter brusquement l'administration d'APO-TRAMADOL (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance**).

Une fois que le soulagement d'une douleur modérée à sévère est obtenu, il convient d'effectuer des tentatives périodiques de diminuer la dose d'opioïde. Des doses plus faibles ou l'arrêt complet sont parfois possibles en raison d'un changement de l'état physique ou mental du patient. Les patients recevant un traitement prolongé doivent être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur. Chez les patients qui sont adéquatement traités par des analgésiques opioïdes et qui subissent un sevrage graduel du médicament, ces symptômes sont habituellement légers (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La réduction progressive de la dose doit être effectuée sous surveillance médicale.

On doit aviser le patient que la réduction ou l'arrêt de l'opioïde diminue la tolérance à ces médicaments. Si l'on doit amorcer le traitement de nouveau, le patient doit commencer par la dose la plus faible et l'augmenter progressivement pour éviter une surdose.

Élimination

APO-TRAMADOL doit être conservé en lieu sûr et hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après l'utilisation. Les patients ne doivent pas prendre APO-TRAMADOL devant des enfants, car ils pourraient essayer de les imiter.

APO-TRAMADOL ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament. Afin d'éviter l'exposition accidentelle d'autres personnes, notamment des enfants et des animaux de compagnie, les comprimés d'APO-TRAMADOL inutilisés ou périmés doivent être mis au rebut dès qu'ils ne sont plus nécessaires. Si un stockage temporaire est nécessaire avant la mise au rebut, le patient peut obtenir auprès d'une pharmacie un contenant hermétique à l'épreuve des enfants, comme un contenant à déchets biologiques ou un boîtier à médicaments équipé d'une serrure.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue et selon la quantité normale.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Ingestion accidentelle

L'ingestion accidentelle d'APO-TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) peut entraîner une dépression respiratoire et des crises convulsives en raison d'une surdose de tramadol. Une dépression respiratoire et des crises convulsives ont été signalées chez un enfant ayant ingéré un seul comprimé.

Des décès causés par une surdose de tramadol ont également été signalés.

Symptômes

Les symptômes de surdosage avec APO-TRAMADOL sont les suivants : dépression respiratoire, somnolence évoluant vers la stupeur ou le coma, flaccidité musculaire squelettique, peau froide et moite, contraction pupillaire, crises convulsives, bradycardie, hypotension, leucoencéphalopathie toxique, leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée, arrêt cardiaque et décès. De plus, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés lors d'une surdose.

Des décès causés par une surdose ont été signalés avec l'abus et le mésusage de tramadol (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Abus et mésusage**). Un examen des rapports de cas indique que le risque de surdose mortelle augmente davantage quand le tramadol est consommé de façon abusive en concomitance avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC, y compris d'autres opioïdes.

Traitement

Un surdose unique ou multiple par le chlorhydrate de tramadol peut être une surdose polymédicamenteuse potentiellement mortelle; il est donc recommandé de consulter un centre antipoison de votre région.

Lors du traitement d'une surdose de chlorhydrate de tramadol, il faut avant tout maintenir une ventilation adéquate tout en administrant un traitement symptomatique général. Des mesures de soutien (incluant de l'oxygène et des vasopresseurs) doivent être prises pour traiter le choc circulatoire et l'œdème pulmonaire qui peuvent accompagner la surdose. L'arrêt cardiaque ou les arythmies cardiaques peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation.

Bien que la naloxone fasse régresser certains symptômes (mais pas tous) causés par le surdosage de tramadol, elle augmente aussi le risque de crises convulsives. Les crises convulsives peuvent être maîtrisées avec du diazépam.

Chez les animaux, des convulsions provoquées par l'ingestion de doses toxiques de tramadol ont

été supprimées par des barbituriques ou des benzodiazépines, mais la naloxone les a amplifiées. L'administration de naloxone n'a pas modifié le caractère létal d'une surdose chez la souris.

À partir de l'expérience acquise avec le tramadol, l'hémodialyse serait inutile lors d'une surdose, étant donné que moins de 7 % de la dose administrée est éliminée durant une séance de dialyse de 4 heures.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de tramadol est un analgésique opioïde de synthèse à action centrale. Bien que son mode d'action ne soit pas entièrement élucidé, les tests menés chez l'animal indiquent qu'il reposerait sur au moins deux mécanismes complémentaires : la liaison de la molécule mère et du métabolite M1 aux récepteurs μ -opioïdes et une faible inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine.

L'activité opioïde est attribuable à la faible affinité de la molécule mère et à la plus forte affinité du métabolite *O*-déméthylé M1 pour les récepteurs μ -opioïdes. Dans les modèles animaux, le métabolite M1 a un effet analgésique jusqu'à 6 fois plus puissant que le tramadol et une affinité pour les récepteurs μ -opioïdes 200 fois plus élevée que le tramadol. L'analgésie induite par le tramadol n'est que partiellement neutralisée par la naloxone, un antagoniste des opioïdes, dans plusieurs tests menés chez l'animal. La contribution relative du tramadol et du métabolite M1 à l'analgésie chez l'humain dépend de la concentration plasmatique de chaque composé (voir **Pharmacocinétique**).

Lors de tests *in vitro*, on a montré que le tramadol inhibait 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 chlorhydrate de tramadol. Chez l'humain, l'analgésie débute environ dans l'heure suivant l'administration et atteint un pic en deux ou trois heures environ.

Hormis son effet analgésique, le chlorhydrate de tramadol peut causer une pléiade de symptômes (notamment des étourdissements, une somnolence, des nausées, une constipation, une transpiration, un prurit) similaires à ceux observés avec les opioïdes. Contrairement à la morphine, le tramadol ne semble pas causer de libération d'histamine. Aux doses thérapeutiques, le chlorhydrate de tramadol n'a aucun effet sur la fréquence cardiaque, la fonction ventriculaire gauche ou l'index cardiaque. Des cas d'hypotension orthostatique ont été observés.

Pharmacodynamie

Système nerveux central :

Le tramadol produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire fait intervenir à la fois une diminution de la réactivité des centres du tronc cérébral, des augmentations de la pression partielle du CO₂ et de la stimulation électrique.

Le tramadol entraîne une dépression du réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux dans le bulbe rachidien. Des effets antitussifs peuvent se produire avec des doses inférieures à celles requises habituellement pour une analgésie.

Le tramadol cause un myosis, même dans une obscurité totale. Des micropupilles sont un signe de surdose d'opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex. les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent donner lieu à des observations similaires). Au lieu d'un myosis, on peut observer une mydriase marquée avec une hypoxie en cas de surdose d'oxycodone.

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses :

Le tramadol entraîne une réduction de la motilité associée à une augmentation de la tonicité des muscles lisses dans l'antre de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon diminuent, tandis que la tonicité peut augmenter au point de provoquer des spasmes entraînant la constipation. D'autres effets induits par les opioïdes peuvent comprendre une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, un spasme du sphincter d'Oddi et des hausses transitoires du taux d'amylase sérique.

Système endocrinien :

Les opioïdes peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophysio-surrénalien ou hypothalamo-hypophysio-gonadique. Parmi les changements qu'on peut observer, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Des signes et des symptômes cliniques pourraient se manifester en raison de ces changements hormonaux.

Système immunitaire :

Les études *in vitro* et les études menées chez l'animal indiquent 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.

Électrophysiologie cardiaque :

Lors d'une étude avec permutations de 4 groupes, à doses multiples, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et témoin positif évaluant l'ECG chez des sujets en bonne santé (N = 62), les traitements suivants par le tramadol ont été testés : A) 100 mg toutes les 6 heures les jours 1 à 3 (400 mg/jour), avec 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, avec une dose unique de 150 mg le jour 4. La dose maximale d'APO-TRAMADOL est de 300 mg par jour. Dans les deux groupes de traitement, la différence maximale par rapport au placebo de la variation moyenne de l'intervalle QTcF par rapport au début de l'étude est survenue au point d'évaluation de 8 heures : 5,5 ms (IC à 90 % : 3,2 à 7,8) dans le groupe de traitement à 400 mg/jour et 6,5 ms (IC à 90 % : 4,1 à 8,8) dans le groupe de traitement à 600 mg/jour. Dans les deux groupes de traitement, l'allongement de l'intervalle QT ne dépassait pas le seuil des 10 ms (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables signalés antérieurement dans le cadre des essais cliniques ou après la commercialisation du produit; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments**

allongeant l'intervalle QTc; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique; SURDOSAGE).

Pharmacocinétique

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

Absorption :

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

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du tramadol et du M1 sont obtenues deux jours après une administration à raison de 4 f.p.j. Il n'y a aucun signe d'auto-induction (voir la figure 1.1 et le tableau 1.5 ci-dessous).

Figure 1,1 : Profils de la concentration plasmatique moyenne du tramadol et du M1 après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg et après 29 doses orales de 100 mg de chlorhydrate de tramadol 4 f.p.j.

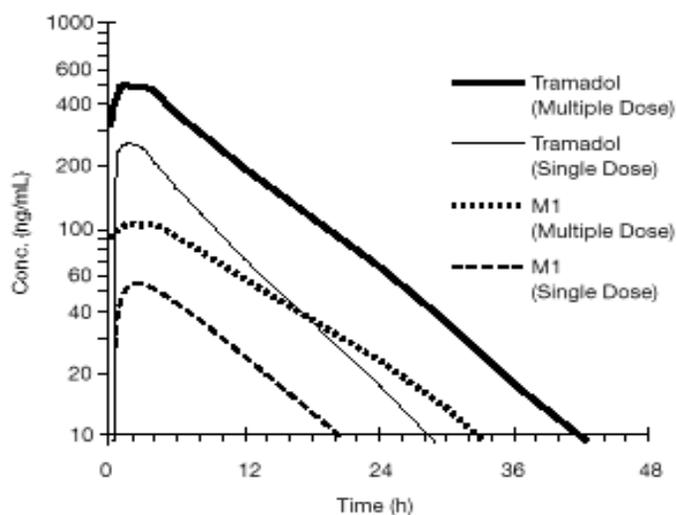


Tableau 1.5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (coefficient de variation, %) du tramadol racémique et du métabolite M1

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

^a DU = dose unique, DM = dose multiple, p.o. = administration par voie orale, i.v. = administration par voie intraveineuse, f.p.j = fois par jour

^b F représente la biodisponibilité orale du tramadol

^c Ne s'applique pas

^d N'a pas été mesuré

Distribution :

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

Métabolisme :

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

Environ 7 % de la population a une activité réduite de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450. Ces sujets sont des « métaboliseurs lents » de la débrisoquine, du dextrométhorphan et des antidépresseurs tricycliques, entre autres. D'après une analyse pharmacocinétique de la population des études de phase I menées chez des sujets en bonne santé, les concentrations de tramadol étaient environ 20 % plus élevées chez les « métaboliseurs lents » que chez les « métaboliseurs rapides », et les concentrations du M1 40 % plus faibles. Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que les inhibiteurs de la CYP2D6, comme la fluoxétine et son métabolite la norfluoxétine, l'amitriptyline et la quinidine, inhibent le métabolisme du tramadol à divers degrés. On ne connaît pas les effets pharmacologiques complets de ces modifications sur le plan de l'efficacité ou de l'innocuité. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase peut accroître le risque d'événements indésirables, y compris de crises convulsives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et de syndrome sérotoninergique.

Excrétion :

Le tramadol est éliminé principalement par métabolisme hépatique et les métabolites sont éliminés principalement par les reins. Les demi-vies d'élimination plasmatique terminales moyennes du tramadol racémique et du M1 racémique sont de $6,3 \pm 1,4$ heure et $7,4 \pm 1,4$ heure, respectivement. La demi-vie d'élimination plasmatique du tramadol racémique a augmenté, passant d'environ six heures à sept heures après l'administration de doses multiples d'APO-TRAMADOL.

Populations particulières et états pathologiques**Enfants :**

Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre le chlorhydrate de tramadol en comprimés. La pharmacocinétique du chlorhydrate de tramadol en comprimés n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 18 ans.

Personnes âgées :

Les sujets âgés en bonne santé âgés de 65 à 75 ans présentent des concentrations plasmatiques et des demi-vies d'élimination du tramadol comparables à celles observées chez les sujets en bonne santé âgés de moins de 65 ans. Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, les concentrations sériques

maximales sont élevées (208 p/r à 162 ng/ml) et la demi-vie d'élimination est plus longue (7 p/r à 6 heures) comparativement aux sujets âgés de 65 à 75 ans. On recommande d'ajuster la dose quotidienne chez les patients âgés de plus de 75 ans (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sexe :

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

Race :

Certains patients métaboliseurs ultrarapides des substrat de la CYP2D6 sont des métaboliseurs ultrarapides du tramadol en raison d'un génotype spécifique. Ces personnes convertissent le tramadol en M1, son métabolite actif, plus rapidement et de façon plus complète que d'autres ce qui entraîne des concentrations sériques de M1 plus élevées que prévu. La prévalence de ce phénotype CYP2D6 varie considérablement et a été estimée à 0,5 à 1 % dans les populations chinoise, japonaise et hispaniques, à 1 à 10 % dans la population de race blanche, à 3 % dans la population afro-américaine, et à 16 à 28 % dans les populations nord-africaines, éthiopienne et arabes. Les données concernant les autres groupes ethniques ne sont pas disponibles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Effets respiratoires et Populations particulières, **Travail, accouchement et femmes qui allaitent**).

En revanche, certains patients présentent le phénotype des métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 et ne convertissent pas suffisamment de tramadol en son métabolite actif (M1), pour bénéficier de l'effet analgésique du médicament (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Aperçu). La prévalence de ce phénotype CYP2D6 est estimée à 5 à 10 % dans la population de race blanche, et à 1 % chez les Asiatiques.

Insuffisance hépatique :

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

Insuffisance rénale :

L'excrétion du tramadol et du métabolite M1 est réduite chez les sujets qui ont une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min; il est donc recommandé d'ajuster le schéma posologique dans cette population. La quantité totale de tramadol et de M1 éliminée pendant une période de dialyse de 4 heures est inférieure à 7 % de la dose administrée (voir **CONTRE-INDICATIONS**, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans un contenant hermétique. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

En raison des risques associés à une ingestion accidentelle, à un mésusage ou à un abus, il faut conseiller aux patients de conserver APO-TRAMADOL en lieu sûr.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

APO-TRAMADOL ne doit jamais être jeté aux poubelles, car les enfants et les animaux de compagnie pourraient y avoir accès. Pour que le médicament soit éliminé de manière adéquate, il doit être rapporté à la pharmacie.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**Composition**

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

Les ingrédients inactifs des comprimés sont les suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Conditionnement :

APO-TRAMADOL en comprimés est offert en bouteille de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

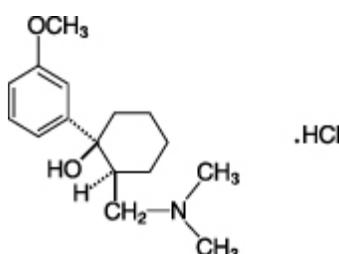
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de tramadol, USP

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

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

Formule développée :



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

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

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

Tramadol (1 x 50 mg) Données d'observation Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/ml)	1 526,28 1 618,32 (33)	1 548,63 1 642,40 (33)	98,6	95,3-102,0

Tramadol (1 x 50 mg) Données d'observation Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _{inf} (ng•h/ml)	1 578,41 1 680,72 (35)	1 600,84 1 705,18 (34)	98,6	95,1-102,2
C _{max} (ng/ml)	168,18 177,18 (33)	161,93 170,58 (32)	103,9	96,4-111,9
T _{max} [§] (h)	2,01 (34)	2,22 (37)		
T _{1/2} [§] (h)	7,49 (19)	7,31 (17)		
* Comprimés Apo-Tramadol (chlorhydrate de tramadol) à 50 mg (Apotex Inc.) [†] Les comprimés Ultram [®] (chlorhydrate de tramadol) à 50 mg (Janssen Inc.) ont été achetés au Canada. [#] Pour la séquence du traitement équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes géométriques. Pour la séquence du traitement non équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes des moindres carrés (MMC). [§] Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.				

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

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

Résultats des études

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

Le tramadol a été administré à des doses orales uniques de 50, 75 et 100 mg à des patients

souffrant de douleurs liées à des interventions chirurgicales ou à une chirurgie dentaire (extraction de molaires incluses).

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

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

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

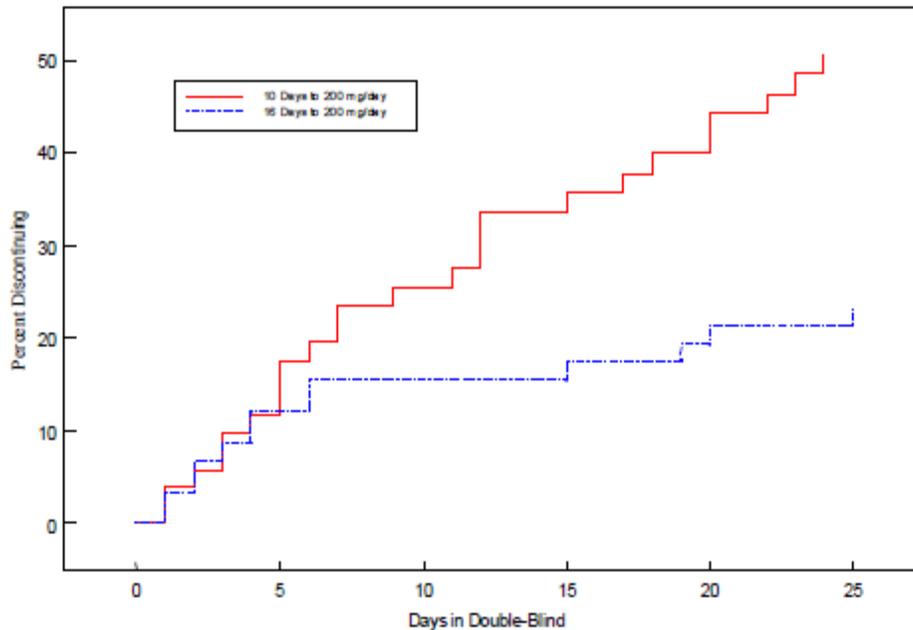
Essais sur l'ajustement posologique

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

Lors d'une étude clinique à répartition aléatoire menée à l'insu auprès de 129 à 132 patients par groupe, une période d'ajustement posologique de 10 jours jusqu'à une dose quotidienne de chlorhydrate de tramadol de 200 mg (50 mg, 4 f.p.j.), obtenue par paliers de 50 mg tous les 3 jours, entraînait moins d'abandons en raison d'étourdissements ou de vertiges qu'un ajustement posologique en 4 jours seulement ou que l'absence d'ajustement posologique. Dans une autre étude menée auprès de 54 à 59 patients par groupe, ceux qui souffraient de nausées ou de vomissements pendant un ajustement posologique de 4 jours ont été répartis au hasard pour faire l'objet d'un nouvel ajustement posologique du traitement par le chlorhydrate de tramadol sur des périodes plus longues.

Un calendrier d'ajustement posologique de 16 jours, avec une dose initiale de 25 mg chaque matin et une augmentation de la dose par paliers de 25 mg tous les 3 jours, jusqu'à 100 mg/jour (25 mg, 4 f.p.j.), suivi d'augmentations par paliers de 50 mg de la dose quotidienne totale tous les 3 jours, jusqu'à 200 mg/jour (50 mg, 4 f.p.j.), a entraîné moins d'abandons du traitement, toutes causes confondues, par rapport à un calendrier d'ajustement posologique de 10 jours. Voir la figure 2.1.

Figure 2.1: Protocol CAPSS-047 – Time to Discontinuation Due to Nausea/Vomiting



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

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

Le tramadol est efficace dans divers modèles standard d'analgésie : douleurs aiguës, toniques, chroniques et neuropathiques. Dans certaines de ces études, des antagonistes spécifiques ont été utilisés pour vérifier le mode d'action antinociceptif du tramadol. La naloxone bloque complètement l'antinociception induite par la morphine, mais ne neutralise que partiellement l'action antinociceptive du tramadol dans la plupart des tests. De plus, bien que l'action antinociceptive de la morphine ne soit pas influencée par la yohimbine (antagoniste α_2 -adrénergique) ou la ritansérine (antisérotonine), chacun de ces antagonistes réduit l'effet antinociceptif du tramadol. Ces études pharmacologiques semblent indiquer la contribution des

deux voies, opioïdérique et monoaminergique, à l'effet antinociceptif du tramadol.

Dans les études sur les interactions médicamenteuses réalisées avec le tramadol, une augmentation substantielle de la toxicité a été observée après prétraitement par la tranylcypromine, un IMAO. L'effet antinociceptif du composé a été réduit par l'administration concomitante de barbituriques et d'atropine et a été pratiquement éliminé par la tranylcypromine. La physostigmine a potentialisé l'effet antinociceptif d'une dose sous-maximale de tramadol. D'autres interactions médicamenteuses potentielles par induction enzymatique ou délogement des sites de liaison aux protéines étaient considérées comme peu probables avec le tramadol, car aucun effet inductif sur les enzymes hépatiques n'a été observé pour cet agent et la liaison aux protéines est trop faible pour induire une interférence pertinente avec la liaison aux autres composés.

Pharmacocinétique

Le tramadol a été rapidement absorbé après administration orale chez la souris, le rat et le chien. Chez le chien, la biodisponibilité absolue moyenne d'une dose orale unique de 20 mg/kg de tramadol (préparation Avicel en gélules de gélatine) était de 81,8 %, la concentration plasmatique maximale étant obtenue en une heure environ. La distribution de la radioactivité dans les tissus a été rapide après l'administration par voie intraveineuse de tramadol radiomarqué au ¹⁴C à des rats, la concentration la plus élevée étant détectée dans le foie. Les taux de radioactivité dans le cerveau étaient comparables aux taux plasmatiques observés dans les 2 premières heures suivant l'injection, ce qui démontre que le médicament traverse la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations dans les reins, les poumons, la rate et le pancréas étaient également plus élevées que les concentrations sériques.

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

Le tramadol a été excrété principalement par voie rénale chez les espèces animales étudiées. Après une administration orale, l'excrétion fécale était d'environ 13 % chez le rat et le chien, et 80 % des doses de tramadol marqué au ¹⁴C ont été excrétées dans l'urine 72 à 216 heures après l'administration. Les quantités de tramadol excrétées dans l'urine sous forme inchangée sont plus élevées chez l'humain (environ 30 % de la dose) que chez l'animal (environ 1 %).

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Tableau 2.1 : Études de toxicité aiguë – Résumé

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

APAP = acétaminophène; HPMC = hydroxypropylméthylcellulose;
M = mâle; F = femelle; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Toxicité à long terme

Des études de toxicité à doses multiples ont été menées pendant un an chez le rat et le chien. Le tableau ci-dessous résume les résultats de deux études pivots à doses multiples

Tableau 2.2 : Études de toxicité à doses multiples – Résumé du protocole/résultats

Espèce/souche Âge/poids	Nombre par groupe/durée/voi	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Rat CrI:CD® BR, VAF/Plus®	10 3 mois Orale (gavage)	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 ml/kg/jour) 2) Tramadol-APAP : 7,5-65 22,5-195 45-390 3) Tramadol : 45 4) APAP : 390	Mortalité, observations cliniques, poids corporel, consommation alimentaire, examen ophtalmologique, métabolisme des médicaments, hématologie, coagulation, chimie clinique, analyses d'urine, poids des organes, pathologie macroscopique, histopathologie	<u>Excipient témoin</u> : mortalité (4M) (attribuée à des erreurs posologiques); alopecie (M, F) <u>7,5/65</u> : Alopecie (M, F); ↑ du poids du foie (M) <u>22,5/195</u> : mortalité (1M) de cause indéterminée; alopecie (M, F); ↑ du poids du foie (M); légère ↑ du volume urinaire (F) <u>45/390</u> : alopecie, ↑ de la salivation, légère ↑ du volume urinaire (M, F); légères augmentations de la concentration de K ⁺ liées au traitement, légère ↓ des érythrocytes, ↑ du VGM, du TCMH, ↑ du poids du foie, légère ↓ de l'activité des ALT et des AST et ↑ des taux de phosphatase alcaline (F) <u>45</u> : alopecie, ↑ de la salivation (M, F); légère ↓ de l'activité des ALT et des AST et ↑ des taux de phosphatase alcaline (F) <u>390</u> : ↑ de la salivation, volume urinaire légèrement plus élevé (M, F); ↑ du poids du foie (M); légère ↓ des érythrocytes, ↑ du VGM, du TCMH (M); alopecie, légères augmentations de la concentration de K ⁺ liées au traitement, légère ↓ de l'activité des ALT et des AST et ↑ des taux de phosphatase alcaline (F) Autres observations : (1) augmentation du poids des reins chez les mâles recevant l'APAP ou l'association tramadol-APAP; (2) réduction du poids de la glande surrénale chez les mâles recevant le tramadol ou l'APAP.

ALT = alanine-aminotransférase; APAP = acétaminophène; AST = aspartate aminotransférase TCMH = taux corpusculaire moyen d'hémoglobine; VGM = volume globulaire moyen; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Tableau 2.2 : Études de toxicité à doses multiples- Résumé du protocole/résultats (suite)

Espèce/souche Âge/poids	Nombre par groupe/	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Chien Beagle	4 3 mois	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (1 ml/kg 2 f.p.j.)	Mortalité, observations cliniques, poids consommation alimentaire examen électrocardiographique, examen examen physique, absorption des	<u>7,5/65</u> : dose sans effet nocif observable (DSENO) <u>22,5/195</u> : un chien mâle a été sacrifié à l'état moribond le ↓ de l'activité, vomissements de couleur anormale, réduction ou coloration anormale de l'urine, fourrure teintée d'urine, urines, ↓ du poids corporel au début de l'étude liée à une ↓ de ↓ faible à modérée des érythrocytes, de l'Hb et de du nombre de réticulocytes et de plaquettes, ↑ faible à modérée des taux d'ALT, de phosphatase alcaline, de GGT et du taux de bilirubine urinaire, changements au niveau du les deux sexes; tremblement fin, œdème (M); posture voûtée, émaciation, ataxie, pâleur, ↑ de la bilirubine totale (F) <u>22,5</u> : ↓ du poids corporel au début de l'étude liée à une ↓ de (M, F) <u>195</u> : ↓ du poids corporel au début de l'étude liée à une ↓ de ↓ faible à modérée des érythrocytes, de l'Hb et de du nombre de réticulocytes et de plaquettes, ↑ de la bilirubine du foie, des reins, de la moelle osseuse, de la rate (M) et du (M) chez les deux sexes; légère ↑ des taux de phosphatase (F)
	dose quotidienne fractionnée en deux prises espacées d'environ 5,5 heures	2) Tramadol-APAP : 7,5/65 22,5/195	hématologie. Coagulation, chimie clinique, analyses d'urine, pathologie histopathologie microscopique, poids des organes.	
		3) Tramadol : 22,5		
		4) APAP : 195		

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

ALT = alanine-aminotransférase; APAP = acétaminophène; AST = aspartate aminotransférase; K = potassium, TCMH = taux corpusculaire moyen d'hémoglobine; VGM = volume globulaire moyen ↑ = augmentation; ↓ = diminution; Hb = hémoglobine; GGT = γ -glutamyl transférase

Cancérogénicité

Une étude de cancérogénicité menée chez la souris a mis en évidence une augmentation faible, mais statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pulmonaires et hépatiques, tumeurs fréquentes chez cette espèce, en particulier chez les souris âgées. Le médicament a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (90 mg/m² ou 0,36 fois la dose quotidienne maximale de tramadol chez l'humain [246 mg/m²]) pendant environ deux ans, bien que l'étude n'ait pas évalué la dose maximale tolérée. On ne croit pas que ce résultat indique un risque chez l'humain. Aucun résultat de ce genre n'a été observé lors d'une étude sur le pouvoir carcinogène menée chez le rat (doses orales allant jusqu'à 30 mg/kg [180 mg/m²], correspondant à 0,73 fois la dose quotidienne maximale de tramadol chez l'humain).

Mutagénicité

Le tramadol s'est révélé non mutagène dans les tests suivants : test d'Ames (activation microsomale) sur *Salmonella*, test sur des cellules de mammifères (CHO/HPRT), test sur des cellules de lymphome de souris (en l'absence d'activation métabolique), épreuves de mutation létale dominante chez la souris, test d'aberrations chromosomiques chez le hamster chinois et tests du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de souris et de hamster chinois. Des résultats faiblement mutagènes ont été observés en présence d'activation métabolique dans le test sur des cellules de lymphome de souris et le test du micronoyau chez le rat. Dans l'ensemble, le poids des données probantes provenant de ces tests indique que le tramadol ne présente pas de risque génotoxique pour l'humain.

Térogénicité

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé avec le tramadol à des doses orales allant jusqu'à 50 mg/kg (300 mg/m²) chez les rats mâles et 75 mg/kg (450 mg/m²) chez les rats femelles. Ces doses équivalent à 1,2 et 1,8 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain (246 mg/m²), respectivement.

Le tramadol s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez la souris (120 mg/kg ou 360 mg/m²), le rat (≥ 25 mg/kg ou 150 mg/m²) et le lapin (≥ 75 mg/kg ou 900 mg/m²) à des doses toxiques pour la mère, mais il n'a pas été térogène à ces doses. Ces posologies chez la souris, le rat et le lapin, exprimées en mg/m², correspondent à 1,4, à $\geq 0,6$, et $\geq 3,6$ fois, respectivement, la posologie quotidienne maximale chez l'humain (246 mg/m²).

Aucun effet térogène lié au médicament n'a été observé chez la progéniture de souris (jusqu'à 140 mg/kg ou 420 mg/m²), de rats (jusqu'à 80 mg/kg ou 480 mg/m²) ou de lapins (jusqu'à 300 mg/kg ou 3 600 mg/m²) traités par le tramadol selon diverses voies d'administration. La toxicité embryofœtale s'est principalement traduite par une diminution du poids fœtal, une ossification squelettique et une augmentation de côtes surnuméraires à des niveaux de doses toxiques pour la mère. Des retards transitoires dans les paramètres développementaux ou comportementaux ont également été observés chez les petits de rates qui ont pu accoucher. Une mortalité embryonnaire et fœtale n'a été signalée que dans une étude menée chez le lapin, à une dose de 300 mg/kg (3 600 mg/m²), une dose qui causerait une toxicité maternelle extrême chez le lapin. Les posologies mentionnées pour la souris, le rat et le lapin correspondent à 1,7, à 1,9 et à 14,6 fois, respectivement, la posologie quotidienne maximale chez l'humain (246 mg/m²).

Le tramadol a été évalué dans le cadre d'études périnatales et postnatales chez le rat. La

progéniture de femelles ayant reçu par gavage des doses de 50 mg/kg (300 mg/m² ou 1,2 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain) ou plus avait un poids plus faible, et l'on a noté une diminution de leur survie au début de la lactation à la dose de 80 mg/kg (480 mg/m² ou 1,9 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain et plus).

Tableau 2.3 : Étude de reproduction – Résumé

Espèces/souche (nombre/groupe)	Voie d'administration/ durée	Posologie (mg/kg/jour)	Observations	Résultats
Rat CrI:CD® BR, VAF/Plus® 28/groupe	Orale (gavage) Jours 6 à 17 de la gestation	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 ml/kg/jour) 2) Tramadol-APAP : 10-87 25-217 50-434 3) Tramadol : 50	Poids maternel, consommation alimentaire, signes cliniques et autopsie; nombre de corps jaunes, d'implantations, de fœtus, de résorptions, pertes avant et après l'implantation; poids des fœtus, anomalies fœtales	<u>10/87</u> : ↓ du gain pondéral durant le traitement; ↑ du poids pondéral durant la période suivant l'administration; ↓ de la consommation alimentaire durant le traitement <u>25/217</u> : ↑ de l'alopecie durant et après le traitement; perte pondérale au début du traitement; ↓ du gain pondéral durant le traitement; ↑ du gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓ de la consommation alimentaire durant le traitement <u>50/434</u> : ↑ de l'alopecie durant et après le traitement; perte pondérale au début du traitement; ↓ du gain pondéral durant le traitement; ↑ du gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓ de la consommation alimentaire durant le traitement; ↓ du poids des fœtus; ↑ des côtes surnuméraires (attribuée au stress de la mère, non au traitement) <u>50</u> : ↑ alopecie durant et après le traitement; perte pondérale au début du traitement; ↓ du gain pondéral durant le traitement; ↑ du gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓ de la consommation alimentaire durant le traitement; ↓ du poids des fœtus DSENO pour l'embryon/le fœtus avec l'association tramadol-APAP : 25-217 mg/kg/jour

APAP = acétaminophène; DSENO = dose sans effet nocif observé; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Risque de dépendance

Le risque de dépendance physique associée à l'utilisation à long terme du tramadol a été évalué dans le cadre de plusieurs études menées chez l'animal, y compris des études chez la souris, le rat et le singe. Un faible degré de tolérance antinociceptive au tramadol s'est instauré chez les souris, mais avec peu ou pas de signes de dépendance physique. Aucun signe de dépendance n'a été observé dans l'étude chez le rat. Toutefois, chez les chiens morphinodépendants, les symptômes de sevrage ont été soulagés par le tramadol. Dans les études chez le primate visant à évaluer le risque de dépendance physique et les propriétés de renforcement du tramadol, la possibilité que le médicament engendre une dépendance physique a été jugée faible.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

Monographie d'ULTRAM® (chlorhydrate de tramadol) en comprimés. Janssen Inc. numéro de contrôle : 241841, Date de Révision : 10 mars 2022,

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

^N APO-TRAMADOL

Comprimés de chlorhydrate de tramadol

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-TRAMADOL** et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Informez votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-TRAMADOL**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez APO-TRAMADOL comme on vous l'a prescrit, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage pouvant entraîner une surdose et la mort.**
- **Ne pas écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés. Cela peut être dangereux et aboutir à la mort ou vous nuire gravement.**
- **Vous pouvez avoir des problèmes respiratoires mettant la vie en danger lorsque vous prenez APO-TRAMADOL. Ceci a moins de chances de se produire si vous le prenez de la manière prescrite par votre médecin. Les bébés risquent de présenter des problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes lorsqu'elle est enceinte ou qu'elle allaite.**
- **Vous ne devez jamais donner votre APO-TRAMADOL à une autre personne. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Une seule dose peut causer une surdose mortelle chez une personne à qui APO-TRAMADOL n'a pas été prescrit, ce qui est particulièrement vrai chez les enfants.**
- **Si vous avez pris APO-TRAMADOL durant votre grossesse pour une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées, votre bébé pourrait, après sa naissance, présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance du bébé et pendant une période allant jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. S'il présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :**
 - **il ne respire pas comme d'habitude (respiration faible, difficile ou rapide);**
 - **il est particulièrement difficile à calmer;**
 - **il présente des tremblements;**

- il a des selles abondantes, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre.

Obtenez immédiatement des soins médicaux pour votre bébé.

- La prise d'APO-TRAMADOL avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut provoquer une importante somnolence, une diminution de l'état de conscience, des difficultés respiratoires, un coma ou la mort.

Pourquoi APO-TRAMADOL est-il utilisé?

APO-TRAMADOL (chlorhydrate de tramadol) est utilisé pour prendre en charge votre douleur.

Comment APO-TRAMADOL agit-il?

Le chlorhydrate de tramadol est un antidouleur appartenant à la classe des médicaments connus sous le nom d'opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur certaines cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients d'APO-TRAMADOL?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de tramadol

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

APO-TRAMADOL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à 50 mg

Ne prenez pas APO-TRAMADOL si :

- vous êtes allergique à la warfarine ou à l'un des autres ingrédients d'APO-TRAMADOL (voir **Quels sont les ingrédients d'APO-TRAMADOL?**);
- votre douleur peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle d'un autre analgésique. Cela comprend les analgésiques vendus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires graves ou d'autres problèmes respiratoires;
- vous présentez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous ressentez une douleur intense à l'abdomen;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- vous souffrez d'une grave réduction des fonctions contrôlées par le cerveau, comme la respiration, la fréquence cardiaque et la conscience, ou une augmentation de la pression dans la tête ou la moelle épinière;
- vous présentez des risques de convulsions;
- vous avez une maladie grave du rein;

- vous avez une maladie grave du foie;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), comme que le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline;
- vous êtes âgé de moins de 18 ans et vous allez vous faire enlever (ou vous vous êtes récemment fait enlever) les amygdales ou les végétations adénoïdes, car il vous arrive fréquemment d'arrêter de respirer pendant votre sommeil;
- vous avez moins de 12 ans;
- vous avez une respiration lente ou superficielle, des taux élevés de dioxyde de carbone dans le sang ou une affection appelée « cœur pulmonaire » dans laquelle une partie du cœur est anormalement grosse ou ne fonctionne pas correctement en raison d'une pression artérielle élevée dans les poumons.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-TRAMADOL, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires 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 de drogues illicites, de médicaments sur ordonnance ou d'alcool;
- votre tension artérielle est basse;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression;
- vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- on vous a indiqué que vous métabolisez rapidement le tramadol ou d'autres médicaments contre la douleur;
- vous avez des problèmes au niveau de la thyroïde, des glandes surrénales ou de la prostate;
- vous avez ou avez déjà eu des hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves;
- vous présentez un risque de faibles taux de sodium dans le sang;
- vous avez des problèmes de foie ou de rein;
- vous êtes atteint de diabète;
- vous avez plus de 65 ans;
- vous avez des problèmes abdominaux;
- vous souffrez de migraines;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez.

Autres mises en garde :

APO-TRAMADOL peut diminuer la glycémie (taux de sucre dans le sang). Les patients diabétiques pourraient donc devoir vérifier leur glycémie plus souvent. Si vous remarquez des changements, discutez-en avec votre médecin.

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

Toxicomanie, dépendance et tolérance

Comme tout opioïde, APO-TRAMADOL pourrait entraîner une dépendance mentale et physique si vous le prenez pendant une longue période. Le tramadol peut également causer une toxicomanie. Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Si vous prenez des opioïdes pendant une longue période, vous pourriez développer une tolérance. Cela signifie que vous pourriez avoir besoin de doses plus élevées d'APO-TRAMADOL pour obtenir le même niveau de soulagement de la douleur. Il est important que vous consultiez votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de la toxicomanie, de la dépendance physique ou de la tolérance.

Votre professionnel de la santé doit prescrire et administrer APO-TRAMADOL avec le même degré de prudence convenant à l'utilisation d'opioïdes oraux. Il n'est pas recommandé d'utiliser ces produits pendant une longue période.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : Les opioïdes peuvent être transmis à votre enfant par le lait maternel ou pendant qu'il est encore dans l'utérus. APO-TRAMADOL pourrait alors causer des problèmes respiratoires menaçant la vie de l'enfant à naître ou du nourrisson allaité. Votre médecin déterminera si les bienfaits associés à l'utilisation d'APO-TRAMADOL l'emportent sur les risques pour l'enfant à naître ou le nourrisson allaité.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez APO-TRAMADOL, il est important de ne pas arrêter le médicament tout d'un coup. Votre médecin vous surveillera et vous guidera sur la façon de réduire graduellement la prise d'APO-TRAMADOL. Cela peut aider à éviter des préjudices graves pour l'enfant à naître.

Adolescents (de 12 à 18 ans) : APO-TRAMADOL ne doit pas être utilisé si votre enfant :

- est en surpoids (obèse);
- souffre d'apnée obstructive du sommeil (une maladie où la respiration s'arrête et repart pendant le sommeil);
- est atteint d'une maladie pulmonaire grave.

Le risque de problèmes respiratoires graves est plus élevé si votre enfant prend APO-TRAMADOL et présente l'une des affections mentionnées ci-dessus.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Abstenez-vous d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets d'APO-TRAMADOL. APO-TRAMADOL peut causer :

- de la somnolence;
- des étourdissements;
- une sensation de tête légère.

Ces effets se manifestent habituellement après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Trouble des glandes surrénales : Vous pourriez présenter un trouble des glandes surrénales que l'on appelle « insuffisance surrénalienne », ce qui signifie que vos glandes surrénales produisent des quantités insuffisantes de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter des symptômes tels que les suivants :

- nausées et vomissements;
- fatigue, faiblesse ou étourdissements;
- diminution de l'appétit.

Il est possible que vous soyez plus susceptible de présenter des problèmes au niveau des glandes surrénales si vous prenez des opioïdes pendant plus d'un mois. Votre médecin peut vous faire subir des examens, vous prescrire un autre médicament et cesser graduellement l'administration d'APO-TRAMADOL.

Syndrome sérotoninergique (également connu sous le nom de toxicité sérotoninergique) : APO-TRAMADOL peut provoquer un syndrome de sérotoninergique, un trouble rare, mais pouvant menacer la vie. Ce syndrome peut modifier de façon importante le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pourriez présenter un syndrome de sérotoninergique si vous prenez APO-TRAMADOL avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, fluctuations de 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 momentanée de la respiration pendant le sommeil). Si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil, ou si quelqu'un a remarqué que vous arrêtez de respirer de temps à autre pendant que vous dormez, mentionnez-le à votre médecin.

Douleur aggravée : La prise d'opioïdes contre la douleur peut parfois avoir l'effet inattendu d'aggraver votre douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes) même si votre dose d'opioïdes est restée inchangée ou a été augmentée. Cela peut aussi inclure des sensations de douleur à de nouveaux endroits sur votre corps ou des sensations de douleur en lien avec quelque chose qui ne ferait habituellement pas mal, par exemple, une douleur associée au contact des vêtements sur votre peau. Informez votre médecin si vous observez un tel changement dans

votre douleur pendant votre traitement par APO-TRAMADOL.

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une baisse des taux d'hormones sexuelles. Elle peut également conduire à une baisse de la libido (désir sexuel), à une dysfonction érectile ou à l'infertilité.

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

Les produits et médicaments suivants peuvent interagir avec APO-TRAMADOL :

- l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Ne consommez **pas** d'alcool pendant que vous prenez APO-TRAMADOL. Cela pourrait entraîner :
 - de la somnolence;
 - une respiration anormalement lente ou faible;
 - des effets secondaires graves ou
 - une surdose mortelle;
- les autres analgésiques opioïdes utilisés pour traiter la douleur;
- les anesthésiques généraux utilisés pendant une intervention chirurgicale;
- les benzodiazépines qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété;
- les antidépresseurs (pour le traitement de la dépression et d'autres troubles de l'humeur), comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. paroxétine), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (p. ex. venlafaxine et duloxétine), certains antidépresseurs tricycliques (p. ex. imipramine et amitriptyline) ou d'autres composés tricycliques (p. ex. cyclobenzaprine, prométhazine) ou le bupropion, la fluoxétine, le lithium, la mirtazapine, le millepertuis commun et la trazodone;
- **Ne** prenez **pas** APO-TRAMADOL avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou si vous avez pris un IMAO au cours des 14 derniers jours (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline);
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou émotionnels graves (comme la schizophrénie);
- les antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies;
- les antiémétiques utilisés pour prévenir les vomissements;
- les médicaments utilisés dans le traitement des spasmes musculaires et des maux de dos;
- la warfarine (comme COUMADIN) et d'autres anticoagulants (utilisés pour la prévention ou le traitement des caillots sanguins);
- les antirétroviraux utilisés pour traiter les infections virales, p. ex. le ritonavir;

- les antifongiques, utilisés pour traiter les infections fongiques, p. ex. le kétoconazole;
- les antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes, p. ex. l'érythromycine, la rifampicine et le linézolide;
- certains médicaments pour le cœur (comme les bêta-bloquants);
- les triptans utilisés pour traiter la migraine;
- les médicaments contenant du tryptophane;
- la carbamazépine utilisée pour traiter l'épilepsie et certains types de douleur;
- la phénytoïne utilisée pour traiter les convulsions;
- la quinidine utilisée pour traiter les maladies cardiaques (antiarythmiques);
- la digoxine utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque;
- le jus de pamplemousse;

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

Comment prendre APO-TRAMADOL :

Hormis en cas de fractionnement des doses aux fins de la posologie prescrite, les comprimés de tramadol doivent être avalés entiers. Il ne faut pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé (entier ou fractionné en deux). Cela peut être dangereux et peut entraîner la mort ou vous nuire gravement.

Ne prenez pas de comprimés APO-TRAMADOL en comprimés avec d'autres produits contenant du tramadol.

Vous pouvez prendre APO-TRAMADOL en comprimés avec ou sans nourriture.

Ne prenez pas plus que la dose recommandée d'APO-TRAMADOL. La dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.

Dose initiale habituelle chez l'adulte :

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

Évaluez régulièrement votre douleur avec votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin d'APO-TRAMADOL. N'utilisez APO-TRAMADOL que pour le problème médical pour lequel il vous a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou un effet secondaire se manifeste après la prise d'APO-TRAMADOL, faites-en part à votre médecin immédiatement.

Au début du traitement par APO-TRAMADOL, votre médecin pourrait vous demander de

commencer lentement et d'augmenter graduellement le nombre de comprimés que vous prenez. **Cependant, vous ne devez pas prendre plus de 8 comprimés par jour.** Si vous dépassez ces recommandations, cela peut entraîner une dépression respiratoire (respiration lente ou superficielle), des convulsions, des lésions hépatiques, un coma, un arrêt cardiaque et la mort. Une surdose importante peut entraîner une toxicité au niveau du foie.

Interruption du traitement :

Si vous prenez APO-TRAMADOL depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas arrêter de le prendre subitement. Consultez votre médecin pour obtenir des instructions sur la façon d'arrêter ce médicament lentement. Vous devez le faire lentement pour éviter des symptômes inconfortables comme les suivants :

- courbatures;
- diarrhée;
- chair de poule;
- perte d'appétit;
- nausées;
- nervosité ou agitation;
- écoulement nasal;
- éternuements;
- tremblements ou frissons;
- crampes d'estomac;
- accélération des battements du cœur (tachycardie);
- troubles du sommeil;
- augmentation inhabituelle de la transpiration;
- fièvre inexplicquée;
- faiblesse;
- bâillements.

Si vous réduisez la dose de votre médicament ou si vous arrêtez de le prendre, votre corps deviendra moins tolérant aux opioïdes. Si vous recommencez un traitement, il faudra le faire à la dose la plus faible. Vous pourriez subir une surdose si vous recommencez à prendre APO-TRAMADOL à la même dose que vous preniez avant d'arrêter le traitement.

Renouvellement des ordonnances d'APO-TRAMADOL :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'autre APO-TRAMADOL. Il est donc important de communiquer avec votre médecin avant que votre stock actuel soit épuisé.

N'obtenez d'ordonnance de ce médicament que du médecin responsable de votre traitement. Ne cherchez à obtenir d'ordonnances d'aucun autre médecin, sauf si la responsabilité de la prise en charge de votre douleur est transférée à un autre médecin.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée d'APO-TRAMADOL (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

L'ingestion accidentelle de comprimés APO-TRAMADOL, en particulier chez les enfants, peut entraîner des difficultés à respirer (la respiration étant lente ou superficielle) ou des convulsions. Des décès ont été signalés.

Les signes de surdose peuvent comprendre :

- une respiration anormalement lente ou faible;
- des étourdissements;
- une confusion;
- une somnolence extrême;
- des crises d'épilepsie (convulsions);
- une irritation et une gêne au niveau de l'estomac et des intestins;
- une perte d'appétit;
- des nausées;
- des vomissements;
- un malaise;
- une pâleur et une transpiration inhabituelles.
- leucoencéphalopathie toxique (une maladie touchant la substance blanche du cerveau)

On a signalé des cas de conduction électrique anormale du cœur (allongement de l'intervalle QT).

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose omise. Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous oubliez de prendre plusieurs doses d'affilée, parlez à votre médecin avant de reprendre le traitement.

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-TRAMADOL?

Les effets secondaires possibles d'APO-TRAMADOL ne sont pas tous énumérés ci-dessous. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- Somnolence;
- Insomnie;

- Étourdissements;
- Évanouissement;
- Nausées, vomissements ou manque d'appétit;
- Sécheresse de la bouche;
- Maux de tête;
- Problèmes de vision;
- Faiblesse, absence de coordination des mouvements musculaires;
- Démangeaisons;
- Transpiration;
- Constipation;
- Baisse de libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité;

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

APO-TRAMADOL peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang, notamment une diminution du taux de sucre dans le sang. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, démarche anormale, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation, étourdissements, muscles flasques, faible tonus musculaire, peau froide et moite			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Blocage intestinal (fécalome) : douleurs abdominales, constipation grave, nausées			✓
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration		✓	
Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière : palpitations cardiaques		✓	
Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	✓		
Toxicité sérotoninergique : réaction pouvant causer des sentiments d'agitation ou de nervosité, des bouffées vasomotrices, des secousses musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			✓
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas.			✓
TRÈS RARE			
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, secousses musculaires, crises convulsives et coma			✓
Diminution du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, transpiration			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en consultant 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 obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier, 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 la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Les comprimés APO-TRAMADOL doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un contenant hermétique.

N'utilisez pas les comprimés APO-TRAMADOL après la date de péremption. Les médicaments périmés doivent être retournés à votre pharmacien.

Gardez ce médicament ainsi que tous les autres médicaments dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Élimination :

APO-TRAMADOL ne doit jamais être jeté aux poubelles, car les enfants et les animaux de compagnie pourraient y avoir accès. Pour que le médicament soit éliminé de manière adéquate, il doit être rapporté à la pharmacie.

N'utilisez pas les comprimés APO-TRAMADOL après la date de péremption. Les médicaments périmés doivent être retournés à votre pharmacien.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur APO-TRAMADOL :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients ») en consultant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant à l'adresse <https://www.apotex.com/products/ca/fr/> ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 16 août 2022.