

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

TRIDURAL^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée

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

Analgésique opioïde

Endo Operations Ltd.
First Floor, Minerva House
Simmonscourt Road, Ballsbridge
Dublin 4, Irlande, D04H9P8

Date d'approbation initiale :
15 juin 2007

Date de révision :
19 février 2025

Distributeur :
Paladin Pharma Inc.
100 Alexis-Nihon Blvd, Bureau 600
Montréal, H4M 2P2
Québec, Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 290031

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune	N/A
--------	-----

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration.....	9
4.5 Dose oubliée.....	9
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
7.1 Populations particulières.....	21
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Allaitement.....	21
7.1.3 Enfants	22
7.1.4 Personnes âgées	22
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	22
8.1 Aperçu des effets indésirables	22
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	23
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	25

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	28
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	28
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	29
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	29
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	30
9.3	Interactions médicament-comportement.....	30
9.4	Interactions médicament-médicament.....	30
9.5	Interactions médicament-aliment.....	36
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	36
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	36
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
10.1	Mode d'action	36
10.2	Pharmacodynamie.....	36
10.3	Pharmacocinétique.....	38
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	42
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	43
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		44
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	44
14	ESSAIS CLINIQUES.....	45
14.1	Essai clinique par indication	45
15	MICROBIOLOGIE.....	47
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	47
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		52

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TRIDURAL (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée) est indiqué pour la prise en charge de la douleur d'intensité modérée à moyennement sévère chez les adultes qui ont besoin du traitement pendant plusieurs jours ou plus.

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

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

En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée et de commencer en bas de l'intervalle posologique, pour tenir compte de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients :

- présentant une hypersensibilité à la substance active chlorhydrate de tramadol, à d'autres analgésiques opioïdes, à l'un des ingrédients de la formulation, incluant l'un des ingrédients non-médicinaux ou l'une des composantes d'emballage. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- dans toute situation où les opioïdes sont contre-indiqués, incluant l'intoxication aiguë avec ce qui suit : l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques à action centrale, les opioïdes ou les médicaments psychotropes. TRIDURAL peut aggraver la dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire chez ces patients.
- atteints d'une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex., une occlusion intestinale, un rétrécissement), ou de toute maladie ou affection ayant des répercussions sur le transit intestinal (p. ex., un iléus de tout type).
- chez qui une chirurgie abdominale est soupçonnée (p. ex., une appendicite aiguë ou une pancréatite).
- ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min).
- ayant insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C).
- souffrant de douleurs légères qui peuvent être soulagées par d'autres analgésiques.
- souffrant d'asthme aigu ou d'asthme bronchique grave, d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique.
- présentant une dépression respiratoire aiguë, des taux sanguins élevés de dioxyde de carbone et un cœur pulmonaire.

- présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs.
- présentant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et un traumatisme crânien.
- qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAOs) (ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents).

Enfants

TRIDURAL est contre-indiqué chez les enfants :

- de moins de 18 ans ayant déjà subi une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie en raison d'un syndrome obstructif d'apnée du sommeil (voir [7.1.3 Enfants](#)).
- de moins de 12 ans.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Limites d'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage, même aux doses recommandées, et en raison du plus grand risque de surdose et de décès que présentent les préparations opioïdes à libération prolongée, il faut administrer TRIDURAL seulement aux patients chez lesquels d'autres options thérapeutiques sont inefficaces ou intolérables (p. ex., les analgésiques non opioïdes), ou qui sont autrement inadéquates pour effectuer une gestion efficace de la douleur (p. ex., les opioïdes à libération immédiate) (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Abus, dépendance et mésusage

TRIDURAL présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage pouvant entraîner un surdosage et provoquer la mort. Avant de prescrire TRIDURAL, il faut évaluer le risque individuel de chacun des patients et tous les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier pour déceler l'apparition de ces comportements ou troubles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Abus, dépendance et mésusage](#)). TRIDURAL doit être conservé dans un endroit sécuritaire afin d'éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, peut survenir avec l'utilisation de TRIDURAL. Les nourrissons exposés *in utero* ou par le lait maternel risquent de subir une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital après l'accouchement ou pendant l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi pour déceler les signes de dépression respiratoire, en particulier au moment de l'instauration du traitement par TRIDURAL ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Administration

TRIDURAL doit être avalé entier; le fait de casser, d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les comprimés à libération prolongée TRIDURAL peut causer la libération rapide du médicament et l'absorption d'une dose potentiellement fatale de tramadol (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Abus, dépendance et mésusage](#)). Les patients doivent être informés des dangers associés à la prise d'opioïdes, y compris une surdose fatale.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle même d'une seule dose de TRIDURAL, tout particulièrement chez les enfants, peut entraîner une surdose fatale de tramadol (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#) pour obtenir des instructions appropriées sur l'élimination).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'utilisation prolongée de TRIDURAL par la mère au cours de la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, qui peut être potentiellement mortel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Syndrome de sevrage néonatal \(SSN\) associé aux opioïdes](#)).

Interaction avec l'alcool

La prise concomitante d'alcool et de TRIDURAL peut occasionner une augmentation des concentrations plasmatiques et possiblement une surdose fatale de tramadol (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central \(SNC\) \(y compris les benzodiazépines et l'alcool\); 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Risques liés à l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), incluant l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central \(SNC\) \(y compris les benzodiazépines et l'alcool\); 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

- Réserver la prescription concomitante de TRIDURAL et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients chez qui les options thérapeutiques alternatives ne conviennent pas.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Généralités

- Il faut administrer TRIDURAL seulement aux patients chez lesquels d'autres options thérapeutiques sont inefficaces ou non tolérées (p. ex., les analgésiques non opioïdes) ou qui sont autrement inadéquates pour effectuer une gestion efficace de la douleur (p. ex., les opioïdes à libération immédiate).
- Des risques d'effets indésirables mortels et non-mortels sont inhérents à toutes les doses d'opioïdes. Le risque est accru aux doses plus élevées. Les risques devraient être évalués pour chaque patient avant de leur prescrire TRIDURAL, car la probabilité d'éprouver des effets indésirables sérieux dépend du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur ainsi que du degré de tolérance du patient. De plus, l'intensité de la douleur devrait être évaluée de façon régulière afin de confirmer la dose la plus appropriée et le besoin de continuer l'utilisation de TRIDURAL (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

- En raison de différences possibles dans les propriétés pharmacocinétiques, les comprimés de TRIDURAL ne sont pas interchangeables avec d'autres produits contenant du tramadol.
- Ne pas administrer en concomitance les comprimés de TRIDURAL avec d'autres médicaments contenant du tramadol.
- TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- On ne doit pas excéder la dose quotidienne maximale recommandée de TRIDURAL.
- Les comprimés de TRIDURAL ont été conçus pour libérer continuellement l'ingrédient actif sur 24 heures : il n'est pas recommandé d'administrer une nouvelle dose à l'intérieur de cet intervalle de 24 heures.

Personnes âgées

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dose recommandée

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

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

Il faut évaluer les risques et les bienfaits des doses supérieures, car elles sont associées à un risque accru d'événements indésirables et de surdose. Il faut évaluer l'intensité de la douleur de façon régulière afin de déterminer s'il faut continuer d'utiliser TRIDURAL.

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

Personnes âgées (≥ 65 ans) : une dépression respiratoire s'est déjà produite chez des patients âgés non tolérant aux opioïdes après l'administration d'une première dose élevée d'opioïdes ou lorsque les opioïdes étaient coadministrés avec d'autres agents dépresseurs de la respiration. La première dose administrée de TRIDURAL doit être faible et cette dose doit être lentement ajustée jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

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

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

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique : TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée en cas de maladie hépatique légère à modérée (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)). Une dose initiale de 100 mg par jour est recommandée. L'augmentation posologique devrait se faire sous surveillance étroite.

Patients atteints d'insuffisance rénale : TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée en cas de maladie rénale légère à modérée (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)). Une dose initiale de 100 mg par jour est recommandée et l'augmentation posologique devrait se faire sous surveillance étroite.

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

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

Ajustement des doses

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

Ajustement posologique : l'ajustement posologique est la clé de la réussite du traitement par des analgésiques opioïdes. L'optimisation adéquate des doses en fonction du soulagement de la douleur de la personne doit viser l'administration de la dose la plus faible possible qui permettra d'atteindre l'objectif global du traitement, soit le soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables. Les études menées sur des produits à base de tramadol auprès d'adultes ont démontré que le fait d'instaurer le traitement à la dose efficace la plus faible, pour ensuite la rajuster à la hausse, entraînait moins d'abandons de traitement et améliorait la tolérabilité du médicament.

Ajustement ou réduction de la dose : La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, a tendance à se manifester lors de l'administration prolongée d'opioïdes, y compris TRIDURAL. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite d'une

interruption soudaine du traitement. Parmi ces symptômes, on note les douleurs musculaires, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, la nausée, la nervosité ou l'agitation, la douleur, les raideurs, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes abdominales, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, les symptômes des voies respiratoires supérieures, la faiblesse, les bâillements et rarement, des hallucinations.

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

Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur d'intensité modérée à moyennement sévère, on tentera périodiquement de réduire 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. Chez les patients qui suivent un traitement prolongé, il faut réduire progressivement la prise du médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour contrôler la douleur. Chez les patients qui suivent un traitement approprié par des analgésiques opioïdes et chez qui on réduit progressivement l'administration du médicament, ces symptômes sont habituellement légers (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)). Le sevrage progressif des patients doit se faire sous supervision médicale.

Les patients doivent être informés que le fait de réduire et/ou de cesser la prise d'opioïdes diminue leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être rétabli, les patients doivent prendre la dose la plus faible, puis augmenter graduellement la dose afin d'éviter une surdose.

Les analgésiques opioïdes peuvent n'être que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, la névralgie post-zostérienne, la douleur en coup de poignard, la douleur liée à la pratique d'une activité et certaines formes de céphalée. Cela ne veut pas dire qu'il ne faut pas tenter d'en administrer aux patients atteints d'un cancer avancé souffrant de certaines de ces formes de douleur, mais il pourrait être nécessaire de référer ces patients très tôt à d'autres solutions analgésiques.

4.4 Administration

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

TRIDURAL doit être avalé entier; le fait de casser, d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les comprimés à libération prolongée TRIDURAL peut causer la libération rapide du médicament et l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de tramadol (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Abus, dépendance et mésusage](#)).

TRIDURAL n'est pas indiqué pour une administration rectale.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit omettre cette ou ces dose(s) oubliée(s) et prendre la dose suivante à la même heure que d'habitude, sans en modifier la quantité.

5 SURDOSAGE

Des décès causés par un surdosage ont été signalés avec l'abus et le mésusage du tramadol, en ingérant, inhalant, ou injectant des comprimés écrasés. Une revue des rapports de cas a indiqué que le

risque de surdosage mortel augmente davantage lorsque le tramadol est pris abusivement conjointement avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC, incluant d'autres opioïdes.

Symptômes de surdosage

Un surdosage aigu avec le tramadol peut se manifester par une dépression respiratoire, une somnolence progressant vers la stupeur ou le coma, la flaccidité des muscles squelettiques, une peau froide et moite, une contraction des pupilles, la bradycardie, une leucoencéphalopathie toxique, une leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée, l'hypotension et le décès. De plus, il a été signalé qu'un syndrome sérotoninergique peut survenir en cas de surdose de tramadol. Par ailleurs, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés pendant un surdosage avec le tramadol.

Traitement du surdosage

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

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

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

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

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

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

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

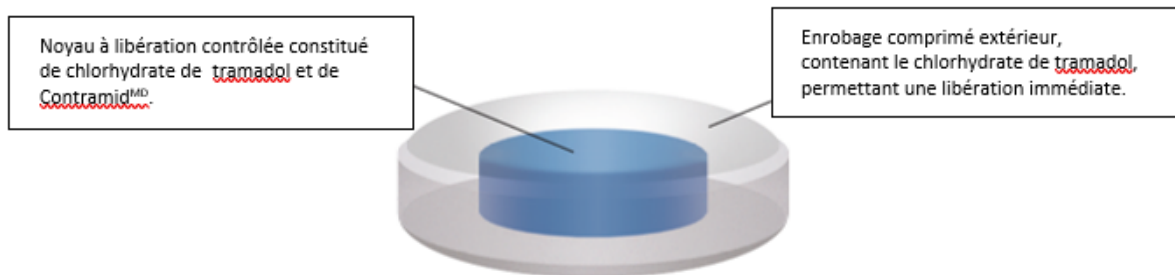
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

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

Les comprimés de TRIDURAL se composent d'un système de libération à double matrice constitué d'un enrobage comprimé (contenant le chlorhydrate de tramadol) permettant une libération immédiate et d'un noyau à libération contrôlée constitué de chlorhydrate de tramadol et de Contramid^{MD} permettant une libération contrôlée (Figure 1).

Figure 1. Comprimé illustrant la matrice à libération immédiate (partie externe claire) et la matrice à libération prolongée (partie interne foncée)



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

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

- Flacon de 4 comprimés
- Flacon de 30 comprimés
- Flacon de 90 comprimés
- Flacon de 100 comprimés
- Flacon de 500 comprimés

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

- Flacon de 4 comprimés
- Flacon de 30 comprimés
- Flacon de 90 comprimés
- Flacon de 100 comprimés
- Flacon de 500 comprimés

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

- Flacon de 30 comprimés
- Flacon de 90 comprimés
- Flacon de 100 comprimés
- Flacon de 500 comprimés

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)

Généralités

Les patients doivent être avisés de ne pas donner de comprimés à libération prolongée TRIDURAL à d'autres personnes que le patient pour lequel le médicament a été prescrit, car cette utilisation inappropriée pourrait entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. TRIDURAL doit être conservé dans un lieu sécuritaire afin d'éviter le vol ou le mésusage.

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

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

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

Abus, dépendance et mésusage : comme tous les opioïdes, TRIDURAL est un médicament qui peut faire l'objet d'abus et de mésusage, pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, TRIDURAL doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie des patients avant de leur prescrire des opioïdes. Tous les patients recevant des opioïdes doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de déceler tout signe de mésusage ou d'abus.

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

Une attention particulière doit être accordée à l'utilisation d'opioïdes, comme TRIDURAL, chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool et de médicaments illicites ou prescrits. Toutefois, les

préoccupations au sujet de l'abus, de la dépendance et du détournement ne doivent pas empêcher la gestion adéquate de la douleur.

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

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

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

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

Risque de surdosage : les conséquences potentiellement graves du surdosage de TRIDURAL sont la dépression du système nerveux central, la dépression respiratoire et le décès. En traitant un surdosage, il faut surtout veiller à maintenir une ventilation suffisante tout en appliquant un traitement de soutien général (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Ne pas prescrire TRIDURAL aux patients ayant des tendances suicidaires ou prédisposés à la dépendance.

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

Cancérogène et mutagène

Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

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

L'utilisation de TRIDURAL chez les patients présentant un choc circulatoire doit être évitée, car ce médicament peut causer une vasodilatation qui peut 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 une étude croisée à 4 permutations, à doses multiples, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et témoin positif, étudiant spécifiquement l'ECG. L'étude consistait en l'administration de tramadol à une dose supra-thérapeutique 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 différence maximale par rapport au placebo concernant la variation moyenne de l'intervalle QTcF relativement à la valeur initiale est survenue au point d'analyse de 8 heures : 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 (voir [10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque](#)). Après la mise sur le marché des produits contenant du tramadol, on a signalé de rares cas d'allongement de l'intervalle QT chez des patients en surdose (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#); [5 SURDOSAGE](#)).

De nombreux médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc sont soupçonnés d'augmenter le risque de torsades de pointes. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphique. Généralement, le risque de torsades de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement QTc produit par le médicament. La torsade de pointe peut être asymptomatique ou survenir sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de manifestations épileptiques. Si elle persiste, la torsade de pointes peut progresser jusqu'à la fibrillation ventriculaire et la mort cardiaque subite.

On doit exercer une attention particulière lors de l'administration de TRIDURAL aux patients soupçonnés de présenter un risque accru de torsades de pointes au cours d'un traitement par un médicament allongeant l'intervalle QTc.

Les facteurs de risque de torsades de pointes dans la population générale comprennent, mais sans s'y limiter, les suivants :

- sexe féminin;
- âge de 65 ans et plus;
- allongement de l'intervalle QT/QTc initial;
- présence de variantes génétiques pathologiques touchant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, particulièrement les syndromes du QT long congénitaux;
- antécédents familiaux de mort cardiaque subite à un âge de moins de 50 ans;
- maladie cardiaque (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie, maladie du système de conduction);
- antécédents d'arythmie (en particulier arythmie ventriculaire, fibrillation auriculaire ou conversion récente d'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, régimes extrêmes);
- diabète sucré;

- neuropathie autonome.

Lorsque des médicaments qui allongent l'intervalle QTc sont prescrits, les professionnels de la santé doivent informer leurs patients de la nature et des implications des variations de l'ECG ainsi que des maladies et troubles sous-jacents qui peuvent être considérés comme des facteurs de risque. Les professionnels de la santé doivent aussi informer leurs patients des interactions médicamenteuses démontrées ou présumées, des symptômes évoquant une arythmie, des stratégies de prise en charge du risque et d'autres informations pertinentes quant à l'utilisation de ces médicaments.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Considérations péri-opératoires

L'administration de TRIDURAL n'est pas recommandée pour utilisation obstétrique à titre d'analgésique préopératoire ou pour l'analgésie post-accouchement chez les mères qui allaitent leur enfant parce que l'innocuité du médicament n'a pas été étudiée chez les nouveau-nés et les nourrissons (voir [7.1.2 Allaitement](#)).

Dépendance/tolérance

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

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

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

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme : TRIDURAL est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la gestion des troubles de toxicomanie. Son utilisation appropriée chez les personnes atteintes de dépendance à la drogue ou à l'alcool, soit active ou en rémission, est pour la prise en charge de la douleur nécessitant un analgésique opioïde. Les patients présentant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent être plus à risque de devenir dépendants à TRIDURAL à moins que TRIDURAL ne soit utilisé avec une prudence et une vigilance extrêmes.

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

Syndrome de sevrage : chez les patients qui suivent un traitement prolongé, il faut réduire progressivement la prise du médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour contrôler la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se produire après une interruption soudaine du traitement ou lors de l'administration d'un antagoniste d'opioïdes. Parmi les symptômes qui peuvent être associés à une interruption soudaine d'un analgésique opioïde, on compte les douleurs musculaires, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, la nausée, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, la douleur, les raideurs, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les symptômes des voies respiratoires supérieures, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse, les bâillements et rarement des hallucinations (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#); [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

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

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

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

Endocrinien/métabolisme

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

Hyponatrémie : l'hyponatrémie a très rarement été signalée lors de l'utilisation du tramadol. Elle se produit habituellement chez les patients prédisposés, notamment, les patients âgés et/ou les patients qui prennent des médicaments concomitants qui peuvent causer l'hyponatrémie (p. ex., des antidépresseurs, des benzodiazépines, des diurétiques). Dans certains rapports, l'hyponatrémie semble avoir été le résultat du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). La situation a été rétablie grâce à l'interruption du tramadol et au suivi d'un traitement approprié (p. ex., une restriction liquidienne). Durant le traitement par TRIDURAL, il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'hyponatrémie chez les patients présentant des facteurs de risque.

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

Gastro-intestinal

Affections abdominales aiguës : TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients atteints d'une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex., une occlusion intestinale ou un rétrécissement) ou de toute maladie ou affection ayant des répercussions sur le transit intestinal (p. ex., un iléus de tout type). Il a été démontré que le tramadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité intestinale. Le tramadol peut nuire au diagnostic ou à l'évolution clinique des patients ayant des atteintes abdominales aiguës (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le métabolisme du tramadol et du M1 est réduit chez les patients atteints d'une cirrhose avancée du foie, résultant en une plus grande aire sous la courbe concentration-temps pour le tramadol et des demi-vies d'élimination plus longues pour le tramadol et le M1 (13 heures pour le tramadol et 19 heures pour le M1). TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [4.1 Considérations posologiques](#)).

Immunitaire

Réactions anaphylactoïdes : des réactions anaphylactoïdes graves et rarement fatales ont été signalées chez des patients qui étaient traités par le tramadol. Lorsqu'elles se produisent, ces réactions ont tendance à survenir après la première dose. On a également relevé d'autres réactions allergiques, telles que prurit, urticaire, bronchospasme, angio-œdème, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson. Les patients qui ont des antécédents de réactions anaphylactoïdes à la codéine ou à d'autres opioïdes peuvent courir un risque accru et ne doivent donc pas prendre TRIDURAL (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Neurologique

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

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente les risques de décès imputable à la drogue, lorsque comparées à l'usage seul d'analgésiques opioïdes. En raison des propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lors d'une utilisation concomitante avec un autre dépresseur du SNC et un analgésique opioïde (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, prescrivez les plus faibles dosages efficaces et la durée minimale d'utilisation en concomitance. Pour les patients recevant déjà un analgésique opioïde, prescrivez un dosage initial de benzodiazépine ou autre dépresseur du SNC plus bas qu'indiqué lors de l'absence d'opioïde et augmentez la posologie en fonction de la réponse clinique. Si un analgésique opioïde est initié alors que le patient est déjà sous traitement avec un benzodiazépine ou autre dépresseur du SNC, prescrivez un

dosage initial d'opioïde plus bas et augmentez la posologie en fonction de la réponse clinique. Effectuez un suivi attentif des patients pour tous signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Avisez à la fois les patients et les soignants à propos des risques de dépression respiratoire et de sédation liés à la prise de TRIDURAL avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (incluant l'alcool et les drogues illicites). Avisez vos patients de ne pas conduire ou utiliser de machines lourdes avant que les effets de l'usage concomitant avec le benzodiazépine ou autre dépresseur du SNC n'aient été déterminés. Examinez les patients afin de dépister tout risque de trouble de toxicomanie, incluant l'abus et la mauvaise utilisation d'opioïde, afin de le mettre en garde contre le risque de surdose et de décès associé à l'utilisation de dépresseurs du SNC additionnels, incluant l'alcool et les drogues illicites (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Il ne faut pas consommer d'alcool pendant la prise de TRIDURAL, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [8.1 Aperçu des effets indésirables, Sédation](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

Traumatisme crânien : les effets de dépression respiratoire de tramadol et sa capacité à accroître la pression du liquide céphalorachidien peuvent augmenter considérablement en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée causée par un traumatisme. De plus, le tramadol peut occasionner de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui peuvent nuire à l'évolution clinique des patients atteints de traumatismes crâniens. Chez ces patients, le chlorhydrate de tramadol doit être utilisé de façon extrêmement prudente et seulement si le médicament est jugé essentiel (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Hyperalgésie induite par les opioïdes : l'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est une réponse paradoxale à un opioïde se traduisant par une perception accrue de la douleur malgré une exposition stable, voire augmentée à cet opioïde. L'HIO est différente de la tolérance, qui nécessite des doses d'opioïdes plus élevées pour obtenir le même effet analgésique ou pour traiter une douleur récurrente. 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 d'opioïdes en peropératoire. L'HIO peut se manifester par une augmentation inexplicite de la douleur, par une douleur plus diffuse qu'auparavant ou par une douleur causée par des stimuli ordinaires, c'est-à-dire non douloureux (allodynie), en l'absence de progression de la maladie. Lorsqu'un diagnostic d'HIO est soupçonné, la dose d'opioïde doit être diminuée ou arrêtée progressivement s'il est possible de le faire. Il est raisonnable d'envisager une rotation des opioïdes ou l'utilisation d'une stratégie thérapeutique sans recours aux opioïdes pour le soulagement de la douleur. À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement bien établi de l'HIO.

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

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

- d'autres opioïdes.

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

- IMAOs (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#));
- des antipsychotiques;
- des neuroleptiques;
- d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif (comme le bupropion, la mirtazapine et le tétrahydrocannabinol).

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

Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique : La toxicité sérotoninergique, également appelée syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle qui a été rapportée avec l'utilisation du chlorhydrate de tramadol, y compris avec TRIDURAL, en particulier lors d'une utilisation avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable quand, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, on observe l'un des signes suivants :

- clonus spontané
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- tremblements et hyperréflexie
- hypertonie et température corporelle supérieure à 38°C et clonus oculaire ou clonus inductible

Si un traitement concomitant par TRIDURAL et d'autres médicaments sérotoninergiques se justifie sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient soigneusement, en particulier au moment de l'instauration du traitement et des augmentations de doses (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si une toxicité sérotoninergique est suspectée, il faut envisager l'arrêt des médicaments sérotoninergiques.

Rénal

Une dysfonction rénale entraîne une diminution du taux et de l'ampleur de l'excrétion du tramadol et de son métabolite actif, le M1. TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. La quantité totale de tramadol et de M1 retirée durant une dialyse de quatre heures est inférieure à 7 % de la dose administrée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [4.1 Considérations posologiques](#)).

Respiratoire

Dépression respiratoire : il a été signalé que l'utilisation d'opioïdes peut causer une dépression respiratoire grave, mettant la vie en danger ou mortelle, même si le médicament est utilisé selon les indications. Si la dépression respiratoire causée par l'utilisation d'opioïdes n'est pas immédiatement reconnue et traitée, elle peut causer un arrêt respiratoire et le décès. La gestion de la dépression

respiratoire peut inclure la surveillance étroite, les mesures de soutien, ainsi que l'utilisation d'antagonistes d'opioïdes, en fonction de l'état clinique du patient. Le tramadol doit être utilisé avec grande prudence chez les patients dont la réserve inspiratoire est très faible ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

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

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'ajuster la dose et la posologie de TRIDURAL. Le fait de surestimer la dose de TRIDURAL lors de la substitution d'un autre produit opioïde peut causer une surdose fatale dès la première administration. Pour ces patients, il faut envisager l'utilisation d'analgésiques non opioïdes, si les circonstances le permettent (voir [7.1 Populations particulières, Groupes vulnérables](#); [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Apnée du sommeil : les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires du sommeil tels que des syndromes d'apnées du sommeil (y compris des apnées centrales du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris une hypoxie du sommeil). Le recours à des opioïdes augmente le risque d'ACS en fonction de la dose. Il faut évaluer les patients de façon continue pour surveiller la survenue d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil pré-existante. Dans de tels cas, la réduction ou l'arrêt du traitement opioïde doivent être considérés, si cela est approprié, en respectant les pratiques optimales de réduction progressive des opioïdes (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Syndrome de sevrage](#)).

Métabolisme ultrarapide du cytochrome (CYP) P450 2D6 : certaines personnes peuvent être des métaboliseurs ultra-rapides via le CYP2D6. Ces personnes convertissent le tramadol plus rapidement que d'autres en son métabolite opioïde plus puissant, le O-déméthyl-tramadol (M1). Cette conversion rapide peut créer des effets secondaires, semblables à ceux des opioïdes, plus intenses que prévu, notamment, une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital (voir [7.1.2 Allaitement](#); [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 varie considérablement au sein de la population (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Origine ethnique](#)).

Utilisation chez les patients atteints de pneumopathie chronique : il faut surveiller les signes de dépression respiratoire chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire et chez les patients dont la réserve inspiratoire est très faible, ou souffrant d'hypoxie, d'hypercapnie ou de dépression respiratoire préexistante, surtout au début du traitement et lors de l'ajustement posologique de TRIDURAL. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de TRIDURAL peuvent réduire la fonction respiratoire jusqu'à provoquer l'apnée. Chez ces patients, il faut envisager l'option des analgésiques non opioïdes, si possible. L'utilisation de TRIDURAL est contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme aigu ou d'asthme bronchique grave, de troubles obstructifs des voies aériennes et d'état de mal asthmatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Fertilité**

Les données animales avec le tramadol n'ont montré aucune altération de la fertilité peu importe la dose (voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

- **Fonction**

L'utilisation à long terme d'opioïdes peut être associée à une baisse du niveau d'hormones sexuelles et des symptômes tels qu'une basse libido, une dysfonction érectile ou l'infertilité (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

- **Risque tératogène**

Les données animales avec le tramadol n'ont montré aucun risque tératogène peu importe la dose (voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1 Populations particulières

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

7.1.1 Femmes enceintes

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

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Syndrome de sevrage néonatal \(SSN\) associé aux opioïdes](#)).

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

Les femmes enceintes qui prennent des opioïdes ne doivent pas interrompre brusquement leur traitement, car cela peut entraîner des complications pendant la grossesse, comme une fausse couche ou l'accouchement d'un enfant mort-né. La réduction de dose devrait être lente et effectuée sous surveillance médicale afin d'éviter des événements indésirables graves pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, TRIDURAL ne devrait être administré aux femmes pendant le travail, l'accouchement et chez les femmes qui allaitent que si, selon le jugement du médecin, les bénéfices potentiels surpassent les

risques. Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital peut survenir chez le nourrisson si les opioïdes sont administrés à la mère. La naloxone, un médicament qui contrecarre les effets des opioïdes, devrait être facilement accessible si TRIDURAL est utilisé dans cette population.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : en général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée et de commencer généralement en bas de l'intervalle posologique et en titrant lentement, ce qui prend en compte la fréquence plus élevée de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux (voir [4.1 Considérations posologiques](#) ; [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

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

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

Lors d'essais cliniques, on a administré TRIDURAL à 1 013 patients âgés de 65 ans et plus. Parmi ceux-ci, 89 patients étaient âgés de 75 ans et plus. L'incidence des effets indésirables était comparable entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes (< 65 ans), à l'exception de la constipation, qui survenait plus fréquemment chez les patients âgés. On doit faire preuve de prudence lors de l'administration de TRIDURAL à des patients âgés de plus de 75 ans (voir [4.1 Considérations posologiques](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de TRIDURAL sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent un prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de produits pharmaceutiques. Parmi les principaux dangers que présentent les opioïdes, on note la dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central, et plus rarement, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, l'état de choc et l'arrêt cardiaque.

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

Sédation : la sédation est un effet secondaire commun des analgésiques opioïdes, surtout chez les personnes qui n'ont jamais pris d'opioïdes. La sédation peut également se produire en partie, car les patients se remettent souvent d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur

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

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

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

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

ou plus, que les investigateurs considèrent ou non qu'ils aient été liés à la prise du médicament à l'étude.

Tableau 2 - Pourcentage de patients chez qui les événements indésirables sont survenus dans une proportion de 1% ou plus lors de trois études contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines (MDT3-002, MDT3-003 et MDT3-005)

	TRIDURAL				Placebo n = 668 (%)
	100 mg n = 216 (%)	200 mg n = 311 (%)	300 mg n = 530 (%)	Total n = 1095 (%)	
Tout événement indésirable lié au traitement	125 (57.9%)	184 (59.2%)	302 (57.0%)	690 (63.0%)	338 (50.6%)
Trouble de l'oreille et du labyrinthe					
Vertige	3 (1.4%)	3 (1.0%)	8 (1.5%)	27 (2.5%)	3 (0.4%)
Trouble digestif					
Douleur abdominale	2 (0.9%)	5 (1.6%)	8 (1.5%)	17 (1.6%)	7 (1.0%)
Douleur abdominale supérieur	3 (1.4%)	4 (1.3%)	9 (1.7%)	18 (1.6%)	4 (0.6%)
Constipation	21 (9.7%)	38 (12.2%)	53 (10.0%)	143 (13.1%)	27 (4.0%)
Diarrhées	6 (2.8%)	1 (0.3%)	10 (1.9%)	21 (1.9%)	20 (3.0%)
Sécheresse de la bouche	7 (3.2%)	17 (5.5%)	7 (1.3%)	38 (3.5%)	8 (1.2%)
Dyspepsie	3 (1.4%)	6 (1.9%)	4 (0.8%)	13 (1.2%)	7 (1.0%)
Nausées	29 (13.4%)	50 (16.1%)	88 (16.6%)	202 (18.4%)	39 (5.8%)
Vomissements	8 (3.7%)	19 (6.1%)	36 (6.8%)	71 (6.5%)	6 (0.9%)
Troubles généraux et troubles au point d'administration					
Fatigue	6 (2.8%)	10 (3.2%)	9 (1.7%)	29 (2.6%)	6 (0.9%)
Exacerbation de la douleur	6 (2.8%)	3 (1.0%)	6 (1.1%)	18 (1.6%)	16 (2.4%)
Faiblesse	3 (1.4%)	5 (1.6%)	4 (0.8%)	12 (1.1%)	1 (0.1%)
Infections et infestations					
Influenza	2 (0.9%)	1 (0.3%)	8 (1.5%)	11 (1.0%)	3 (0.4%)
Nasopharyngite	4 (1.9%)	7 (2.3%)	7 (1.3%)	20 (1.8%)	18 (2.7%)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (1.4%)	5 (1.6%)	6 (1.1%)	16 (1.5%)	17 (2.5%)
Infection des voies urinaires	2 (0.9%)	3 (1.0%)	6 (1.1%)	12 (1.1%)	10 (1.5%)
Examens					
Perte de poids	1 (0.5%)	5 (1.6%)	11 (2.1%)	20 (1.8%)	1 (0.1%)

Trouble métabolique et nutritionnels					
Anorexie	5 (2.3%)	4 (1.3%)	11 (2.1%)	27 (2.5%)	2 (0.3%)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif					
Arthralgie	2 (0.9%)	3 (1.0%)	8 (1.5%)	15 (1.4%)	14 (2.1%)
Trouble du système nerveux					
Étourdissements	18 (8.3%)	31 (10.0%)	59 (11.1%)	119 (10.9%)	21 (3.1%)
Céphalées	13 (6.0%)	18 (5.8%)	26 (4.9%)	64 (5.8%)	43 (6.4%)
Somnolence	12 (5.6%)	23 (7.4%)	26 (4.9%)	82 (7.5%)	13 (1.9%)
Tremblements	1 (0.5%)	3 (1.0%)	6 (1.1%)	11 (1.0%)	1 (0.1%)
Troubles psychiatriques					
Anxiété	1 (0.5%)	6 (1.9%)	4 (0.8%)	11 (1.0%)	1 (0.1%)
Insomnie	3 (0.4%)	9 (2.9%)	11 (2.1%)	25 (2.3%)	8 (1.2%)
Troubles cutanés et sous-cutanés					
Prurit	11 (5.1%)	16 (5.1%)	23 (4.3%)	60 (5.5%)	7 (1.0%)
Accroissement de la transpiration	1 (0.5%)	10 (3.2%)	16 (3.0%)	38 (3.5%)	6 (0.9%)
Troubles vasculaires					
Bouffées de chaleur	1 (0.5%)	3 (1.0%)	7 (1.3%)	12 (1.1%)	1 (0.1%)

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

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

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

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

Examens de laboratoire : diminution du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, diminution du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux d'amylase sanguine, augmentation du taux de calcium sanguin, augmentation du taux de cholestérol sanguin, augmentation du taux de créatinine sanguine, glycémie anormale, augmentation du taux de glycémie, présence de sang dans les selles, potassium sanguin anormal, augmentation de la tension artérielle, augmentation du taux d'urée sanguine, augmentation de la température corporelle, murmure cardiaque, augmentation du taux de protéines c-réactives, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, diminution du taux

d'hématocrite, augmentation du taux d'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine, augmentation du taux d'hémoglobine, augmentation du taux de lipoprotéines de faible densité, augmentation de la numération lymphocytaire, mammographie anormale, diminution du volume plaquettaire moyen, diminution de la numération des neutrophiles, diminution du taux de protéines totales, diminution de la numération érythrocytaire, augmentation de la numération érythrocytaire, augmentation du taux de sédimentation des érythrocytes, augmentation de l'indice de distribution érythrocytaire, augmentation de la numération leucocytaire.

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

Infections et infestations : abcès sur un membre, cystite, bronchite, otite, érysipèle, infection fongique aux pieds, infection fongique, gastro entérite, gastro entérite virale, infection gastro-intestinale, infection à Helicobacter, herpès simplex, herpès zoster, laryngite aiguë, infection fongique des ongles, otite externe, otite moyenne, otite moyenne séreuse, pharyngite, infection viral des voies respiratoires, sinusite, orgelet, abcès dentaire, infection dentaire, trachéite, vaginite fongique, infection virale, infection d'une plaie.

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

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

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

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

Troubles du système nerveux : trouble de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, aggravation de la céphalée, hypoesthésie, altération de l'état mental, migraine, névralgie, paresthésie, sédation, douleur aux sinus, syndrome d'apnée du sommeil, syncope.

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

Troubles endocriniens : hypothyroïdie.

Troubles gastro-intestinaux : inconfort abdominal, distension abdominale, douleur abdominale basse, sensibilité abdominale, modification des habitudes de défécation, aggravation de la constipation, diverticulite, aggravation de la dyspepsie, dysphagie, fécalome, décoloration des selles, flatulence, empoisonnement alimentaire, irritation gastrique, gastrite, hémorragie gastro intestinale, irritation gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, hoquet, bouton sur la lèvre, selles molles, aggravation de

la pancréatite, hémorragie rectale, prolapsus rectal, haut le cœur, occlusion de l'intestin grêle, mal de dent.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, douleur thoracique, oppression thoracique, chute, sensation d'être anormal, sensation de froid, inflammation localisée, inflammation, état pseudo grippal, léthargie, malaise, masse, œdème périphérique, douleur, raideurs, soif, ataxie, sensation de brûlure, démarche anormale.

Troubles hépatobiliaires : troubles du tractus biliaire, lithiase biliaire

Troubles immunitaires : hypersensibilité, allergies saisonnières.

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

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

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

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

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

Troubles sanguins et lymphatiques : anémie, lymphadénopathie, thrombopénie.

Troubles urinaires et rénaux : calcul rénal, miction difficile, dysurie, hématurie, miction impérieuse, nycturie, insuffisance rénale, douleur rénale, pollakiurie, retard mictionnel, incontinence urinaire, rétention urinaire.

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

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

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

Conclusions de l'essai clinique

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

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

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les événements indésirables qui ont été signalés avec l'utilisation de produits à base de tramadol incluent : réactions allergiques (notamment anaphylaxie, œdème de Quincke et urticaire), bradycardie, convulsions, pharmacodépendance, sevrage du médicament (notamment agitation, anxiété, symptômes gastro-intestinaux, hyperkinésie, insomnie, nervosité, tremblements), hyperactivité, hypoactivité, hypotension, perte de conscience, hyponatrémie et dépression respiratoire. D'autres événements indésirables qui ont été signalés avec l'utilisation de produits à base de tramadol et pour lesquels une association causale n'a pas été déterminée comprennent : difficulté à se concentrer, hépatite, insuffisance hépatique, œdème pulmonaire, syndrome de Stevens-Johnson et tendances suicidaires.

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

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

Des cas d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, de fibrillation ventriculaire et de tachycardie ventriculaire ont été signalés depuis la commercialisation du tramadol.

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

Hallucinations : des hallucinations visuelles et auditives ont été signalées à des doses thérapeutiques de tramadol après la commercialisation du produit; les cas étaient plus fréquents chez les patients âgés que chez les jeunes patients. Ceci est cohérent avec les facteurs de risque potentiels de polymédication, d'insuffisance hépatique et rénale et de comorbidités plus fréquents chez les patients âgés.

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

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante de TRIDURAL et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), incluant l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#); [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).
- Ne pas utiliser TRIDURAL chez des patients qui reçoivent un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- La prise concomitante d'alcool et de TRIDURAL peut occasionner une augmentation des concentrations plasmatiques et possiblement une surdose fatale de tramadol (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [3 «ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES»](#); [7 MISES EN](#)

[GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et Neurologique; 9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

L'utilisation concomitante d'alcool doit être évitée (voir [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

Agents sérotoninergiques : l'administration concomitante de chlorhydrate de tramadol et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, une affection qui peut mettre la vie en danger (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)). Il faut être prudent lors de l'administration de TRIDURAL chez les patients prenant des médicaments sérotoninergiques et le patient doit être surveillé afin de détecter tout signe d'événement indésirable. Arrêtez TRIDURAL si vous suspectez un syndrome sérotoninergique.

Interactions avec les benzodiazépines et les dépresseurs du système nerveux central (SNC) : en raison de l'effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines et autres dépresseurs du SNC (p.ex., d'autres opioïdes, hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et tous bêtabloquants, augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de mort. Réservez la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les traitements alternatifs sont inadéquats. Limitez la posologie et la durée au minimum requis. Effectuez un suivi attentif des patients pour tous signes de dépression respiratoire et de sédation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central \(SNC\) \(y compris les benzodiazépines et l'alcool\); 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)). Il ne faut pas consommer d'alcool pendant la prise TRIDURAL, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'utilisation concomitante d'alcool doit être évitée. La prise concomitante d'alcool et de TRIDURAL peut occasionner une augmentation des concentrations plasmatiques et possiblement une surdose fatale de tramadol (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Tableau 3 - Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Alcool, benzodiazépines et autres dépresseurs du SNC	É	<p>Une dépression respiratoire, de l’hypotension et une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter.</p> <p>Des études observationnelles ont démontré que l’utilisation concomitante d’analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente les risques de décès imputables à la drogue, lorsque comparée à l’usage seul d’analgésiques opioïdes.</p>	<p>Effectuez un suivi attentif des patients pour tous signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.</p> <p>(voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Risques liés à l’utilisation concomitante de benzodiazépines ou d’autres dépresseurs du SNC; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l’alcool)).</p>
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAOs)	É	L’administration concomitante de tramadol et d’un IMAO peut augmenter le risque de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique.	Le tramadol est contre-indiqué chez les patients qui prennent des IMAOs ou qui les ont utilisés au cours des 14 jours précédents (voir 2 CONTRE-INDICATIONS ; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Risque de crises convulsives).
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (antidépresseurs ISRS ou anorexigènes, p. ex., fluoxétine, citalopram) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN, p. ex., venlafaxine)	É	L’utilisation concomitante avec le tramadol augmente les risques de convulsion et de syndrome sérotoninergique.	La prudence est recommandée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).

Médicaments qui abaissent le seuil des crises convulsives (p. ex., bupropion, mirtazapine, tétrahydrocannabinol), les antidépresseurs tricycliques (ATC) et autres composés tricycliques (p. ex., cyclobenzaprine, prométhazine, etc) et les antipsychotiques	É	L'utilisation concomitantes avec le tramadol augmente les risques de convulsion.	La prudence est recommandée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Risque de crises convulsives).
Carbamazépine (inducteur du CYP3A4)	É	Peut significativement réduire l'effet analgésique du tramadol.	Comme la carbamazépine accélère le métabolisme du tramadol et que le tramadol est associé à un risque de crises convulsives, l'administration concomitante de TRIDURAL et de carbamazépine n'est pas recommandée.
Quinidine	T	Peut entraîner une augmentation de la concentration de tramadol et une réduction de la concentration de M1. Les études d'interactions médicamenteuses <i>in vitro</i> sur des microsomes hépatiques humains indiquent que le tramadol n'influence aucunement le métabolisme de la quinidine.	Le tramadol est métabolisé en M1 par le CYP2D6 et la quinidine est un inhibiteur sélectif de cette isoenzyme. On ignore si ces observations ont des conséquences cliniques. La prudence est recommandée.

<p>Inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex., fluoxétine, paroxétine et l'amitriptyline)</p>	<p>É</p>	<p>L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 peut réduire la clairance métabolique du tramadol. Ceci peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, notamment de crises convulsives, de syndrome sérotoninergique et d'allongement de l'intervalle QTc, pouvant entraîner des arythmies cardiaques (voir 10.3 Pharmacocinétique).</p> <p>Les études d'interactions médicamenteuses <i>in vitro</i> sur des microsomes hépatiques humains indiquent que l'administration concomitante avec un inhibiteur du CYP2D6 pourrait inhiber la clairance métabolique du tramadol.</p>	<p>La prudence est recommandée.</p>
<p>Inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole et l'érythromycine) ou des inducteurs du CYP3A4 (p. ex., rifampine et le millepertuis)</p>	<p>É</p>	<p>Peut mener à une exposition altérée du tramadol et affecter la clairance métabolique. Ceci peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, notamment de crises convulsives, de syndrome sérotoninergique et d'allongement de l'intervalle QTc, pouvant potentiellement entraîner des arythmies cardiaques.</p>	<p>La prudence est recommandée.</p>
<p>Médicaments qui allongent l'intervalle QTc **</p>	<p>É</p>	<p>Peut augmenter les risques de torsades de pointes.</p>	<p>L'emploi concomitant de TRIDURAL et de médicaments qui allongent l'intervalle QTc doit être évité et une prudence extrême est recommandée.</p>

Médicaments qui affectent les électrolytes (p. ex., diurétiques de l'anse, thiazidiques et associés, laxatifs et lavements, amphotéricine B, corticostéroïdes à forte dose, inhibiteurs de la pompe à proton). [†]	É	N/A	L'utilisation concomitante de TRIDURAL avec les médicaments qui diminuent le niveau d'électrolytes devrait être évité dans la mesure du possible et la prudence est recommandée.
Cimétidine	T	L'administration concomitante de comprimés de tramadol à libération immédiate et de cimétidine n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique du tramadol.	On ne recommande aucun changement de schéma posologique lors de la coadministration de TRIDURAL avec de la cimétidine.
Inhibiteurs de la protéase (p. ex., le ritonavir)	É	Le ritonavir peut augmenter la concentration sérique du tramadol, entraînant une toxicité au tramadol.	La prudence est recommandée.
Digoxine	É	Toxicité digitalique.	De rares cas de toxicité digitalique ont été signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation du tramadol.
Composés apparentés à la warfarine	É	Altération des effets de la warfarine, y compris l'augmentation du temps de prothrombine	On a signalé de rares cas d'altération des effets de la warfarine, y compris l'augmentation du temps de prothrombine, dans le cadre de la surveillance post-commercialisation du tramadol. Bien que de tels changements aient généralement été de signification clinique limitée pour le tramadol, une évaluation périodique du temps de prothrombine devrait être effectuée lorsque les comprimés de TRIDURAL et les composés apparentés à la warfarine sont coadministrés.
Antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ (p.ex., ondansétron, granisétron, dolasétron).	É	Risque de diminuer/atténuer l'effet du tramadol.	La surveillance post-commercialisation du tramadol a montré que les antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ (p. ex., ondansétron, granisétron, dolasétron) avaient une interaction antagoniste avec le tramadol, laquelle pourrait diminuer/atténuer l'effet de ce dernier.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

*Médicaments qui allongent l'intervalle QTc, tel que : antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide); antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone); antiarythmiques de classe 1C (p. ex., flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone); antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline]); opioïdes (p. ex., méthadone); antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus); antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine); pentamidine; antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine); antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole); dompéridone; antagonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex., ondansétron); inhibiteurs de tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib); trioxyde d'arsenic; inhibiteur des histones désacétylases (p. ex., vorinostat); agonistes des récepteurs β₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

†La liste ci-dessus des médicaments susceptibles d'interagir n'est pas exhaustive. Les sources d'information actuelles doivent être consultées pour les médicaments nouvellement approuvés qui allongent l'intervalle QTc ou diminuent les électrolytes, ainsi que pour les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été récemment établis.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate de tramadol est un analgésique opioïde synthétique à action centrale. Son mode d'action n'a pas été entièrement élucidé, mais les tests sur les animaux indiquent qu'il reposerait sur au moins deux mécanismes complémentaires : la liaison de la substance mère et du métabolite M1 aux récepteurs opioïdes μ et une faible inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine. L'activité opioïde est attribuable à la fois à la faible affinité du composé mère et à la plus forte affinité de liaison du métabolite O-déméthylé M1 pour les récepteurs opioïdes μ . Dans les modèles animaux, le métabolite M1 a un effet analgésique jusqu'à six fois plus puissant que le tramadol et une affinité de liaison pour les récepteurs opioïdes μ 200 fois plus élevée que le tramadol. L'analgésie produite par le tramadol n'est que partiellement neutralisée par la naloxone, antagoniste des opioïdes, dans plusieurs tests menés sur les animaux. La contribution relative du tramadol et du métabolite M1 à l'analgésie chez l'être humain est reliée à la concentration plasmatique de chaque composé (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de tramadol, ou chlorhydrate de 2-[(diméthylamino) méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexanol, est un composé analgésique synthétique à action centrale. On croit que son action analgésique est due à au moins deux mécanismes d'action complémentaires : une activité agoniste

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

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

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

Système nerveux central : le tramadol produit une dépression respiratoire car il a un effet direct sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une réduction de la réactivité de centres du tronc cérébral aux augmentations de la pression de CO_2 et à la stimulation électrique.

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

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

Appareil digestif et autres muscles lisses : le tramadol cause une réduction de la motilité digestive et une augmentation du tonus des muscles lisses de l'antré du pylore et du duodénum. La digestion d'aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives sont diminuées. Le péristaltisme du côlon est réduit, tandis que le tonus peut augmenter jusqu'à créer des spasmes, ce qui

cause de la constipation. Parmi les autres effets induit par les opioïdes, on compte une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, des spasmes du sphincter d'Oddi et des élévations transitoires des taux d'amylase sérique.

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

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

Électrophysiologie cardiaque : au cours d'une étude croisée à 4 permutations, à doses multiples, randomisée, 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. Les doses administrées durant l'étude sont plus élevées que la dose quotidienne maximale de TRIDURAL, qui est de 300 mg/jour. Dans les deux groupes de traitement, la différence maximale par rapport au placebo concernant la variation moyenne de l'intervalle QTc relativement à la valeur initiale est survenue au point d'analyse 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaires](#); [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#); [9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments qui allongent l'intervalle QTc](#); [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [5 SURDOSAGE](#)).

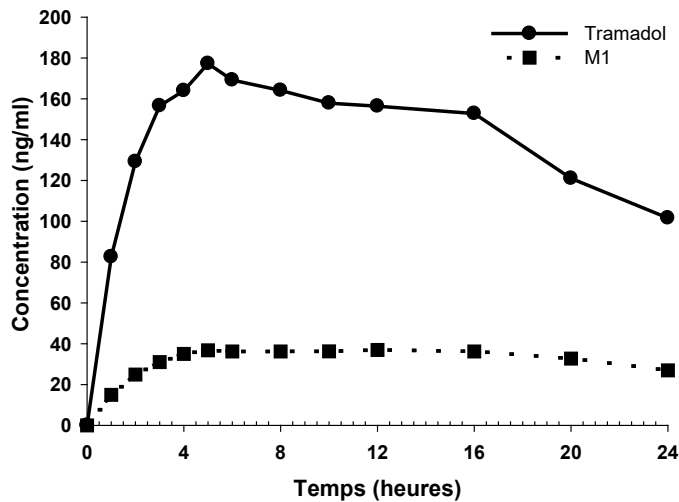
10.3 Pharmacocinétique

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

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique, le tramadol est presque complètement absorbé et la biodisponibilité absolue est d'environ 70 %. On ne relève pas de décalage dans l'absorption du médicament suivant l'administration de TRIDURAL. Le profil de concentration plasmatique-temps de TRIDURAL présente un pic ascendant initial, semblable à celui des comprimés de tramadol à libération immédiate, suivi d'une phase de libération soutenue. Cela est dû au mécanisme de libération en deux temps du médicament qui permet le maintien d'un profil de concentration plasmatique-temps continu (Figure 2).

Figure 2. Concentrations plasmatiques moyennes de tramadol et de M1 au cours de l'intervalle posologique de 24 heures suivant l'administration d'une dose orale unique de 200 mg de TRIDURAL



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

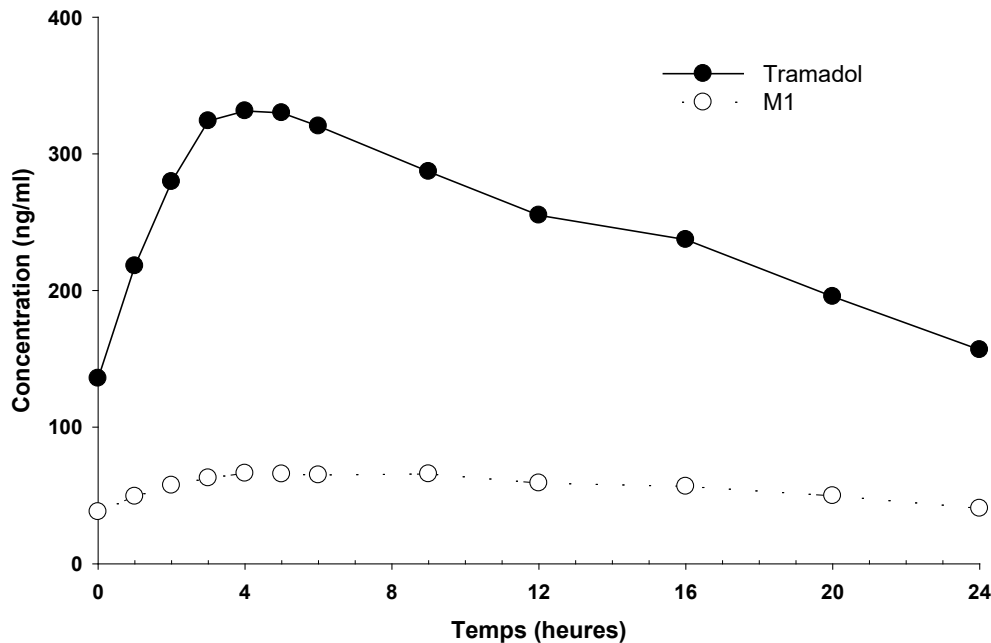
Tableau 4 - Paramètres pharmacocinétiques moyens (% de CV) à l'état d'équilibre dynamique (n = 26)

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

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

Les taux à l'état d'équilibre dynamique de TRIDURAL ont été atteints dans un délai de 48 heures (Figure 3). Cette donnée est cliniquement significative puisqu'elle a servi à l'établissement de l'intervalle d'ajustement posologique de l'ensemble des études cliniques de même que des recommandations relatives à l'ajustement posologique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Figure 3. Concentrations plasmatiques moyennes de tramadol à l'état d'équilibre dynamique suivant l'administration d'une dose orale unique de 200 mg de TRIDURAL



Chez la souris, le rat et le chien, le tramadol a été absorbé rapidement après une administration orale. Chez le chien, la biodisponibilité moyenne absolue d'une dose orale unique de 20 mg/kg de tramadol (formulation Avicel en capsules de gélatine) s'élevait à 81,8 % et les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes environ une heure après l'administration.

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

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

Distribution

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

Suivant une administration intraveineuse du produit radiomarqué au C-14 à des rats, la distribution dans les tissus a été rapide et la plus forte concentration de radioactivité se retrouvait dans les tissus hépatiques. Le degré de radioactivité dans les tissus cérébraux était comparable aux taux plasmatiques au cours des deux premières heures après l'administration, ce qui démontre que le composé traverse la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations trouvées dans les reins, les poumons, la rate et le pancréas étaient également supérieures à la concentration sérique.

Métabolisme

Le tramadol est fortement métabolisé après l'administration orale. La principale voie métabolique semble être la N-déméthylation, l'O-déméthylation et la glucuronidation ou la sulfatation dans le foie. Seul un métabolite (O-desméthyltramadol – dénoté M1) est pharmacologiquement actif dans les modèles animaux. La formation de M1 est tributaire de l'isoenzyme CYP2D6 qui peut être inhibée, ce qui peut avoir une incidence sur la réponse thérapeutique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

Élimination

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

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (< 18 ans)** : la pharmacocinétique des comprimés de TRIDURAL n'a pas été étudiée auprès de patients âgés de moins de 18 ans.

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

- **Personnes âgées (> 65 ans)** : les personnes en santé, âgées de 65 à 75 ans, à qui on administre une formulation à libération immédiate de tramadol, ont des concentrations plasmatiques de tramadol et des demi-vies d'élimination comparables à celles qui sont observées chez des personnes en santé âgées de moins de 65 ans. La demi-vie d'élimination du tramadol peut être prolongée chez les patients âgés de plus de 75 ans, ce qui accroît le risque potentiel d'événements indésirables dans cette population. On recommande de procéder à l'ajustement posologique de la dose quotidienne chez les patients âgés de plus de 75 ans (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).
- **Sexe** : suivant l'administration intraveineuse d'une dose de 100 mg de tramadol, la clairance plasmatique s'établissait à 6,4 mL/min/kg chez les hommes et à 5,7 mL/min/kg chez les

femmes. Cet écart n'étant pas susceptible d'être cliniquement significatif, il n'est pas recommandé de procéder à un ajustement posologique en fonction du sexe.

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

À l'opposé, certains patients sont porteurs du phénotype «métaboliseur lent du CYP2D6» et ne convertissent pas le tramadol en son métabolite actif, le M1, suffisamment pour bénéficier de l'effet analgésique du médicament (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). Ce phénotype du CYP2D6 est présent dans 5 % à 10 % de la population caucasienne et dans 1 % des populations asiatiques.

- **Insuffisance hépatique** : TRIDURAL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les demi-vies d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peuvent être prolongées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. TRIDURAL n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et, par conséquent, ne doit pas être administré dans cette population de patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS; 4.2 Dose recommandée et modification posologique; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatiques/biliaire/pancréatique](#)).
- **Insuffisance rénale** : une atteinte de la fonction rénale entraîne une diminution du taux et de l'ampleur de l'excrétion du tramadol et du M1, son métabolite actif. TRIDURAL n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) et, par conséquent, ne doit pas être administré dans cette population de patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS; 4.2 Dose recommandée et modification posologique; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)). La quantité totale de tramadol et de M1 retirée durant une dialyse de quatre heures est inférieure à 7 % de la dose administrée.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage et stabilité

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

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

Élimination

Il ne faut jamais jeter TRIDURAL aux ordures ménagères. Pour éliminer le médicament, on recommande de profiter d'un programme de récupération offert dans les pharmacies. Les doses non utilisées ou expirées de TRIDURAL doivent être adéquatement éliminées, dès que le médicament n'est plus nécessaire, afin de prévenir l'exposition accidentelle chez d'autres personnes, notamment les enfants et les animaux de compagnie. Si la conservation temporaire est nécessaire, avant l'élimination, il est

possible d'obtenir à la pharmacie un récipient scellé, à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour objets contaminés ou une boîte de médicaments verrouillable.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

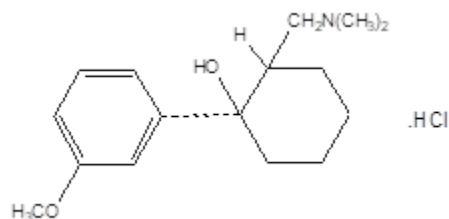
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de tramadol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ et 299.8

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essai clinique par indication

Douleur d'intensité modérée à moyennement sévère

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur la douleur ostéoarthritique

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujet (n)	Âge moyen (années)	Sexe
Étude MDT3-005	Répartition aléatoire, en double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, ajustement selon l'effet – TRIDURAL vs placebo	TRIDURAL 200 à 300 mg/jour vs placebo, voie orale, 12 semaines	646 répartis de façon aléatoire	TRIDURAL : 62 ± 9 Placebo : 62 ± 9	Hommes : 37 % Femmes : 63 %
Étude MDT3-003	Répartition aléatoire, en double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, ajustement jusqu'à l'atteinte de la dose assignée au hasard	TRIDURAL 100 à 300 mg/jour vs placebo, voie orale, 12 semaines	552	TRIDURAL : 61 ± 9 Placebo : 61 ± 10	Hommes : 38 % Femmes : 62%

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

Lors d'une étude contrôlée par placebo (MDT3-005), le paramètre d'évaluation primaire de l'efficacité analgésique était l'intensité de la douleur selon l'échelle d'évaluation numérique (PI-NRS) (Tableau 6). Lors des deux autres études, les trois paramètres d'évaluation primaires conjoints étaient l'évaluation globale de la douleur par le patient, le sous-indice de la douleur WOMAC et le sous-indice de la fonction physique WOMAC (Tableau 7).

Tableau 6 – Résultats de l'étude MDT3-005 portant sur la douleur ostéoarthritique

Critère d'évaluation primaire	Valeur associée et signification statistique pour TRIDURAL p/r au départ	Valeur associée et signification statistique pour le placebo p/r au départ
Intensité de la douleur (Échelle d'évaluation)	Score pour TRIDURAL	Score pour le placebo
	Départ 7,2 ± 1,6	Départ 7,2 ± 1,6
	Dernière visite 4,3 ± 2,5	Dernière visite 4,8 ± 2,4
	Amélioration p/r au départ : 2,9 ± 2,5	Amélioration p/r au départ : 2,4 ± 2,4

Critère d'évaluation primaire	Valeur associée et signification statistique pour TRIDURAL p/r au départ	Valeur associée et signification statistique pour le placebo p/r au départ
numérique en 11 points)*	IC de 95 % [2,7; 3,1]	IC de 95 % [2,1; 2,7]
	Amélioration p/r au départ : TRIDURAL vs placebo, p = 0,0157	

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

Tableau 7 – Résultats de l'étude MDT3-003 portant sur la douleur ostéoarthritique

Critères d'évaluation primaire	Évaluation du patient	Valeur associée pour TRIDURAL		Valeur associée pour le placebo
		200 mg	300 mg	
Évaluation globale de la douleur par le patient (Échelle de classement : non efficace, efficace ou très efficace à la fin du traitement)	Très efficace n et (%)	32/107 (30 %)	45/105 (43 %)	50/224 (22 %)
	Efficace n et (%)	44/107 (41 %)	37/105 (35 %)	85/224 (38 %)
	Non efficace n et (%)	31/107 (29 %)	23/105 (22 %)	88/224 (40 %)
	Signification statistique (valeur-p) de l'écart entre TRIDURAL et le placebo			
	200 mg		300 mg	
	p = 0,0017		p < 0,0001	
			Valeur associée pour TRIDURAL	
		200 mg	300 mg	
Sous-indice de la douleur WOMAC ¹ (5 x 100 mm EVA)	Départ	284 ± 82 mm	314 ± 97 mm	301 ± 89 mm
	Dernière visite	160 ± 129 mm	172 ± 138 mm	202 ± 149 mm
	Amélioration p/r au départ	123 ± 129 mm (43 %)	143 ± 136 mm (46 %)	100 ± 146 mm (32 %)
	Écart entre l'ingrédient actif et le placebo	11 %	13 %	-
	Signification statistique (valeur-p) de l'écart entre TRIDURAL et le placebo			
	200 mg		300 mg	
	p = 0,0504		p = 0,0162	
		Valeur associée pour TRIDURAL		Valeur associée pour le

Critères d'évaluation primaire	Évaluation du patient	Valeur associée pour TRIDURAL		Valeur associée pour le placebo
		200 mg	300 mg	
		200 mg	300 mg	placebo
Sous-indice de la fonction physique WOMAC ² (17 x 100 mm EVA)	Départ	999 ± 323 mm	1096 ± 349 mm	1 051 ± 325 mm
	Dernière visite ³	493 mm	543 mm	668 mm
	Amélioration p/r au départ ³	367 mm (45 %)	421 mm (46 %)	267 mm (27 %)
	Écart entre l'ingrédient actif et le placebo	11 %	12 %	–
	Signification statistique (valeur-p) de l'écart entre TRIDURAL et le placebo⁴			
	200 mg		300 mg	
	p = 0,0450		p = 0,0211	

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

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

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

⁴ Analyse de covariance non paramétrique (ANCOVA).

Étude MDT3-002

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

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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

cadre d'une étude de toxicité aiguë et d'un test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames). Ces données confirment les résultats toxicologiques recensés dans la littérature médicale relativement au phosphate de diamidon hydroxypropylé.

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

Chlorhydrate de tramadol : le degré de toxicité aiguë du chlorhydrate de tramadol a été étudié chez la souris, le rat, le lapin, le cobaye et le chien. On trouve le résumé des valeurs de DL₅₀ dans le Tableau 8.

Tableau 8 - Résumé des études de toxicité aiguë

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

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

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

Toxicité à long terme : on a procédé à des études de toxicité à doses multiples chez le rat et le chien. On trouve dans le Tableau 9, le sommaire des résultats de ces deux études.

Tableau 9 - Résumé des études de toxicité à doses multiples

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

M = mâle; F = femelle.

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

Cancérogénicité

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

Génotoxicité

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

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

Toxicologie particulière

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

^NTRIDURAL^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée

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

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez TRIDURAL comme il vous a été prescrit, vous présentez des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus ou de mésusage associés aux opioïdes, consultez votre professionnel de la santé.
- Lorsque vous prenez TRIDURAL, il faut l'avaler entier. Vous ne devez pas casser, écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé. Cela peut être dangereux et peut entraîner la mort ou vous nuire gravement.
- Des problèmes respiratoires potentiellement mortels peuvent survenir pendant la prise de TRIDURAL, surtout s'il n'est pas pris selon les directives. Les nourrissons 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.
- Ne jamais donner votre TRIDURAL à une autre personne. La prise de ce médicament pourrait la tuer. Toute personne qui prend ne serait-ce qu'une dose de TRIDURAL sans avoir obtenu une ordonnance s'expose à un risque de surdose mortelle. Ce risque est particulièrement présent chez les enfants.
- Si vous avez pris TRIDURAL au cours de 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 de votre bébé et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. S'il présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :
 - ne respire pas comme d'habitude (respiratoire faible, difficile ou rapide);
 - est particulièrement difficile à calmer;
 - présente des tremblements;
 - a des selles abondantes, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre.

Obtenez immédiatement de l'aide médicale pour votre bébé.

- L'utilisation de TRIDURAL avec d'autres médicaments opioïdes, benzodiazépines, alcool ou autres déprimeurs du système nerveux central (incluant les stupéfiants) pourrait causer de sévères effets de somnolence, une baisse de l'attention, des problèmes respiratoires, un coma et même la mort.

Pour quoi TRIDURAL est-il utilisé?

TRIDURAL est utilisé pour traiter la douleur modérée à moyennement sévère chez les adultes. Il est utilisé lorsqu'un traitement continu est requis pendant plusieurs jours ou plus.

Comment TRIDURAL agit-il?

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

Quels sont les ingrédients dans TRIDURAL?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de tramadol

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

TRIDURAL est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée : 100 mg, 200 mg ou 300 mg de chlorhydrate de tramadol.

Ne prenez pas TRIDURAL si :

- votre professionnel de la santé ne vous l'a pas prescrit.
- vous êtes allergique au tramadol, à d'autres opioïdes, ou à tout autre ingrédient de TRIDURAL.
- votre douleur peut être contrôlée par la prise occasionnelle d'analgésiques, ce qui comprend les analgésiques vendus sans ordonnance.
- vous êtes atteint d'asthme grave, vous avez de la difficulté à respirer ou d'autres problèmes respiratoires.
- vous avez des problèmes cardiaques.
- vous avez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins.
- vous ressentez des douleurs abdominales intenses.
- vous avez une augmentation de la pression dans votre crâne ou avez une blessure à la tête.
- vous avez de l'épilepsie ou un historique d'épilepsie.
- vous avez de graves problèmes aux reins.
- vous avez de graves problèmes au foie.
- vous souffrez d'alcoolisme ou de symptômes de sevrage alcoolique.
- vous prenez ou avez pris au cours des deux dernières semaines un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (p.ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline).
- vous avez moins de 18 ans et vous faites enlever (ou vous êtes récemment fait enlever) les amygdales ou les adénoïdes en raison d'arrêts respiratoires fréquents pendant votre sommeil.
- vous avez moins de 12 ans.
- vous avez pris récemment de l'alcool, des hypnotiques, des analgésiques à action centrale, des opioïdes ou des médicaments psychotropes. Demandez à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRIDURAL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des antécédents d'utilisation abusive de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool.
- avez une faible tension artérielle.
- avez déjà fait une dépression ou en faites une actuellement.
- souffrez de constipation chronique ou sévère.
- avez été avisé que vous métabolisez rapidement le tramadol ou d'autres médicaments contre la douleur.
- avez des problèmes de glande thyroïde, surrénale ou de prostate.
- avez du diabète.
- avez des problèmes de foie.
- avez des problèmes de reins.
- avez ou avez déjà eu dans le passé des hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves.
- avez une infection du système nerveux central (SNC).
- êtes dépendant aux opioïdes.
- envisagez de boire de l'alcool. Boire de l'alcool pendant que vous prenez TRIDURAL peut entraîner des effets secondaires dangereux, y compris la mort. Ne buvez pas d'alcool pendant que vous prenez TRIDURAL.
- avez des pensées ou des actions suicidaires.
- avez des problèmes circulatoires (p. ex., votre corps ne reçoit pas suffisamment d'oxygène et de nutriments pour fonctionner correctement en raison d'un manque de circulation sanguine).
- avez été avisé que vous risquez de souffrir de problèmes cardiaques, d'hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) ou de convulsions.
- allez subir une intervention chirurgicale ou une opération, ou avez subi une intervention chirurgicale au cours des dernières 24 heures.
- êtes frêle ou fragile.
- avez de la difficulté à uriner.
- avez un trouble du sommeil qui provoque des pauses respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil (apnée du sommeil).
- êtes âgé de 65 ans et plus.
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou êtes en travail ou en train d'accoucher.
- allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

La prise de TRIDURAL peut provoquer les effets secondaires graves suivants :

- **Réactions allergiques :** des réactions allergiques graves mais rarement mortelles (p. ex., gonflement des lèvres et de la gorge, formation de cloques sur la peau et/ou les lèvres ou le cou, difficulté à avaler ou à respirer) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par tramadol. Obtenez immédiatement de l'aide médicale.
- **Trouble des glandes surrénales :** vous pourriez présenter un trouble des glandes surrénales que l'on appelle insuffisance surrénalienne. Cela signifierait que vos glandes surrénales produiraient des quantités insuffisantes de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter des symptômes tels que les suivants :
 - nausées, vomissements;

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

Le risque d'une atteinte des glandes surrénales est plus élevé si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre professionnel de la santé peut vous faire subir des examens, vous prescrire un autre médicament et cesser graduellement l'administration de TRIDURAL.

- **Hypoglycémie** (faible taux de sucre dans le sang) : TRIDURAL peut diminuer le taux de sucre dans votre sang. Les patients diabétiques pourraient avoir besoin de surveiller leur glycémie plus souvent. Si vous remarquez des changements, discutez-en avec votre professionnel de la santé.
- **Convulsions** (crises convulsives) : des crises convulsives ont été signalées chez des patients recevant TRIDURAL aux doses prescrites. Ce risque peut augmenter avec des doses plus élevées.
- **Toxicité sérotoninergique (également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique) :** TRIDURAL peut causer une toxicité sérotoninergique, une réaction rare mais potentiellement mortelle. Cette condition peut modifier de façon importante le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Une toxicité sérotoninergique pourrait se manifester si vous prenez TRIDURAL en association avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine. Les symptômes de la toxicité sérotoninergique comprennent :
 - fièvre, transpiration, tremblements, diarrhées, nausées, vomissements;
 - secousses musculaires, tremblements ou raideurs, réflexes exagérées, perte de la coordination;
 - accélération du rythme cardiaque, modification de la pression sanguine;
 - confusion, agitation, nervosité, hallucinations, irrégularités de l'humeur, inconscience et coma.
- **Apnée du sommeil** : les opioïdes peuvent causer un problème appelé apnée du sommeil (s'arrêter de respirer de temps en temps pendant le sommeil). Si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil ou si une personne de votre entourage a remarqué que vous arrêtez de respirer de temps à autre pendant que vous dormez, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour plus d'informations sur ces effets et sur d'autres effets secondaires graves.

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important que vous consultiez votre professionnel de la santé si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : TRIDURAL n'est pas recommandé pendant la grossesse, l'allaitement, le travail ou l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transmis à votre enfant par le lait maternel, ou même alors qu'il se trouve toujours dans votre utérus. TRIDURAL pourrait provoquer des problèmes respiratoires menaçant la vie de votre bébé à naître ou de votre nourrisson. Votre professionnel de la santé déterminera si les bénéfices potentiels de l'utilisation de TRIDURAL surpassent les risques envers votre bébé ou votre nourrisson.

Si vous devenez enceinte et prenez TRIDURAL, il est important que vous n'arrêtiez pas de prendre votre médicament brusquement. Si vous le faites, cela peut causer une fausse couche ou vous pourriez donner naissance à un bébé mort-né. Votre professionnel de la santé vous surveillera et vous guidera sur la façon de cesser lentement de prendre TRIDURAL. Cela peut aider à éviter un préjudice grave à votre enfant à naître.

Adolescents (12 à 18 ans) : vous ne devez pas administrer TRIDURAL à votre enfant s'il :

- a un excès de poids (obèse)
- fait de l'apnée obstructive du sommeil (interruptions et reprises de la respiration pendant le sommeil)
- est atteint d'une maladie pulmonaire grave

Si votre enfant présente l'un des troubles indiqués ci-dessus, il court un risque plus élevé de souffrir de problèmes respiratoires graves s'il prend TRIDURAL.

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 de TRIDURAL sur vous. TRIDURAL peut causer les effets suivants :

- somnolence,
- étourdissements ou
- vertige.

Ces effets se manifestent habituellement après la prise de votre première dose ou lorsque votre dose est augmentée.

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

Douleur aggravée : la prise d'opioïdes contre la douleur peut parfois avoir l'effet involontaire d'aggraver votre douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes) même si votre dose d'opioïde 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 professionnel de la santé si vous observez un tel changement dans votre douleur pendant votre traitement par TRIDURAL.

Tests et contrôles :

- TRIDURAL peut diminuer le niveau de sucre dans votre sang, Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.
- Votre professionnel de la santé vous surveillera également régulièrement pour déceler tout signe de mésusage et d'abus.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec TRIDURAL comprennent :

- les benzodiazépines utilisées pour vous aider à dormir ou à réduire l'anxiété.
- les dépresseurs du système nerveux central (SNC) utilisés pour ralentir le système nerveux. Ceci comprend :
 - d'autres opioïdes utilisés pour traiter la douleur (p.ex., méthadone);
 - les hypnotiques utilisés pour aider à dormir;
 - les antidépresseurs utilisés pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques tel que amitriptyline, imipramine, maprotiline, paroxétine; les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN); les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) tel que le millepertuis);
 - les anxiolytiques, tranquillisants et les phénothiazines utilisés pour traiter les troubles mentaux ou émotionnels;
 - les relaxants musculaires utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos;
 - les anesthésiques généraux utilisés lors d'une chirurgie;
 - les antipsychotiques et neuroleptiques utilisés pour traiter les troubles de santé mentale (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone et rispéridone);
 - les antihistaminiques utilisés pour soulager les allergies;
 - les antiémétiques utilisés pour prévenir les nausées et les vomissements (p. ex., dompéridone, granisétron, dolasétron, ondansétron);
 - les sédatifs car ils peuvent augmenter la somnolence;
 - les bêtabloquants utilisés pour diminuer la pression sanguine;
 - l'alcool. Cela comprend les médicaments avec ou sans ordonnance contenant de l'alcool. Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez TRIDURAL. Cela peut entraîner de la somnolence, une respiration anormalement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle.
- les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAOs) utilisés pour traiter la dépression. Ne prenez pas TRIDURAL si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAOs) ou avez pris des IMAOs au cours des 14 derniers jours.

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

- les anticoagulants utilisés pour éclaircir le sang et prévenir les caillots sanguins (p. ex., warfarine, coumadin).
- les antirétroviraux utilisés pour traiter les infections virales (p. ex., ritonavir).
- les antifongiques utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex., kétoconazole, fluconazole et voriconazole).
- les antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., rifampicine, érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine et pentamidine).

- les médicaments pour le coeur (p. ex., digoxine, quinidine, procaïnamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone, flécaïnide, propafénone, sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib, salmétérol et formotérol).
- les antipaludéens utilisés pour traiter le paludisme (malaria) (p. ex., quinine et chloroquinine).
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., vorinostat et le trioxide d'arsenic).
- le jus de pamplemousse.
- les médicaments utilisés pour diminuer le taux d'électrolytes dans le corps (p.ex., diurétiques, laxatifs, lavements, amphotéricine B, corticostéroïdes à forte dose et les inhibiteurs de la pompe à proton).
- les médicaments qui diminuent le seuil convulsif (p.ex., bupropion, la mirtazapine et le tétrahydrocannabinol (THC)).
- la carbamazépine utilisée pour traiter certains types de convulsion.

Si vous n'êtes pas certain des médicaments que vous prenez, demander à votre professionnel de la santé.

Comment prendre TRIDURAL :

- TRIDURAL doit être pris oralement, par la bouche.
- Prenez TRIDURAL toutes les 24 heures tel que prescrit, avec un verre d'eau.
- Prenez TRIDURAL une fois par jour au petit déjeuner, à peu près au même moment chaque jour.
- **Avalez en entier. Ne pas briser, écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé. Cela peut être dangereux et peut entraîner la mort ou vous nuire gravement.**
- Réexaminez votre douleur périodiquement avec votre professionnel de la santé, afin de déterminer si vous avez toujours besoin de prendre du TRIDURAL. Assurez-vous d'utiliser TRIDURAL pour traiter seulement le problème médical pour lequel il a été prescrit.
- Si votre posologie est modifiée par votre professionnel de la santé, assurez-vous d'en prendre note par écrit au moment où votre professionnel de la santé vous appelle ou vous rencontre, et suivez les nouvelles directives à la lettre.

Dose habituelle :

Votre dose est calculée et personnalisée uniquement pour vous. Assurez-vous de suivre à la lettre la posologie prescrite par votre professionnel de la santé. Votre dose de TRIDURAL sera clairement indiquée sur l'étiquette de votre médicament. N'augmentez pas et ne réduisez pas votre dose sans d'abord consulter votre professionnel de la santé. La prise de doses supérieures peut être associée à un risque accru d'effets indésirables et de surdose.

La dose initiale habituelle de TRIDURAL est de 100 mg par jour.

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

Arrêter la prise de votre médicament :

Si vous prenez TRIDURAL depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas arrêter la prise de votre médicament subitement. Vous devez demander des instructions à votre professionnel de la santé, afin de savoir comment arrêter la prise de façon progressive. Vous devez le faire lentement afin d'éviter des symptômes inconfortables tels que:

- courbatures

- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- sentiment de nervosité ou d'agitation
- douleur
- nez qui coule
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes d'estomac
- accélération des battements du cœur (tachycardie)
- raideurs
- troubles du sommeil
- augmentation inhabituelle de la transpiration
- fièvre inexpliquée
- symptômes des voies respiratoires supérieures
- faiblesse
- bâillements
- et rarement, hallucinations

En réduisant ou en arrêtant votre traitement aux opioïdes, vous serez plus sensible à ces médicaments. Si vous recommencez un traitement, il faudra le faire à la dose la plus faible. Vous pourriez subir une surdose si vous recommenciez à prendre TRIDURAL à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter le traitement.

Renouveler votre ordonnance de TRIDURAL :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre professionnel de la santé chaque fois que vous avez besoin d'autres comprimés de TRIDURAL. Il est donc important de communiquer avec votre professionnel de la santé avant que votre stock actuel soit épuisé.

N'obtenez une ordonnance de ce médicament que du professionnel de la santé responsable de votre traitement. Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances de tout autre professionnel de la santé, sauf si la responsabilité de la prise en charge de votre douleur est transférée à un autre professionnel de la santé.

Surdose :

Les signes d'une surdose avec TRIDURAL peuvent inclure :

- leucoencéphalopathie toxique (atteinte de la substance blanche du cerveau)
- respiration anormalement lente ou faible
- étourdissements
- confusion
- somnolence extrême
- crises (manifestations épileptiques)
- irritation et inconfort dans l'estomac et l'intestin
- nausée
- vomissement
- sensation de malaise général
- pâleur ou transpiration

- manque de force et de tonus musculaire
- une peau froide et moite
- une contraction des pupilles
- un rythme cardiaque lent
- une pression sanguine basse

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

Dose oubliée :

Il est très important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez :

- **Une dose** : sautez la dose manquée et prenez votre prochaine dose à la prochaine heure prévue. N'essayez pas de compenser la dose oubliée en prenant deux doses à la fois.
- **Plusieurs doses consécutives** : parlez avec votre professionnel de la santé avant de recommencer à prendre votre médicament.

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

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

Les effets secondaires peuvent inclure :

- somnolence
- insomnie
- étourdissements
- évanouissements
- nausée, vomissements, manque d'appétit
- bouche sèche
- maux de tête
- problème de vision
- faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- démangeaisons
- transpiration
- constipation. Parlez avec votre professionnel de la santé au sujet des mesures à prendre pour prévenir la constipation.
- baisse de libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENTS			
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : étourdissements, perte d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, transpiration.			√
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation, étourdissements, manque de tonus /faible tonus musculaire, peau froide et moite			√
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			√
Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausée.			√
Sevrage : nausée, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		√	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques.		√	
Hypotension (pression sanguine basse) : étourdissements, évanouissements, vertige.	√		
Toxicité sérotoninergique (aussi connue sous le terme syndrome sérotoninergique) : une réaction			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des bouffées de chaleur, des contractions 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.			√
INCONNU			
Trouble des glandes surrénales: nausée, vomissement, perte d'appétit, fatigue, faiblesse, étourdissement, pression sanguine basse			√
Apnée du sommeil: arrêt de la respiration pour de courtes périodes pendant votre nuit de sommeil normale.		√	
Convulsions (crises convulsives) : perte de conscience avec tremblements incontrôlables			√

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Conservez TRIDURAL à la température ambiante (de 15°C à 30°C).
- Gardez les comprimés de TRIDURAL inutilisés ou expirés dans un endroit sécuritaire, afin de prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.
- N'utilisez pas les comprimés de TRIDURAL après leur date d'expiration. Tous les médicaments expirés doivent être retournés au pharmacien.
- Gardez TRIDURAL hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.
- Il ne faut jamais jeter TRIDURAL aux ordures ménagères où les enfants et les animaux de compagnie peuvent le trouver. Il faut apporter le médicament à une pharmacie où il sera éliminé de façon adéquate.

Pour en savoir davantage au sujet de TRIDURAL :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du distributeur www.paladin-pharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-867-7426.
- Vous devrez peut-être relire cette notice d'emballage. Veuillez ne pas la jeter avant d'avoir fini de prendre votre médicament.

Le présent feuillet a été rédigé par Endo Operations Ltd.

Dernière révision 19 février 2025