

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Zytram XL[®]

Chlorhydrate de tramadol

Comprimés à libération contrôlée : 75, 100, 150, 200, 300 et 400 mg

Analgésique opioïde

Purdue Pharma
575 Granite Court
Pickering, ON
L1W 3W8

Date de révision :
10 décembre 2010

Numéro de contrôle de la présentation : 138218

[®] Purdue Pharma est propriétaire de la marque de commerce Zytram XL.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... 3

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... 3

CONTRE-INDICATIONS 3

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4

EFFETS INDÉSIRABLES 9

ABUS DU MÉDICAMENT, TOXICOMANIE ET DÉPENDANCE 12

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 13

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... 15

SURDOSAGE 16

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 17

CONSERVATION 19

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANUTENTION..... 19

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 20

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 21

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 21

ÉTUDES CLINIQUES 21

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 24

TOXICOLOGIE 25

BIBLIOGRAPHIE..... 26

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 31

Pr Zytram XL®

Comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée (LC)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération contrôlée : 75, 100, 150, 200, 300 et 400 mg	AD&C bleu n° 2 (75 mg uniquement), dioxyde de titane, huile végétale hydrogénée, hypromellose, lactose, oxyde de fer (75 mg uniquement), polyéthyléneglycol, stéarate de magnésium et talc

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Zytram XL® (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) est indiqué pour :

- la prise en charge de la douleur modérée à moyennement intense chez les adultes qui ont besoin d'un traitement continu pendant plusieurs jours ou plus.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les personnes en santé de 65 à 75 ans, ont des concentrations plasmatiques de tramadol et des demi-vies d'élimination comparables à celles observées chez des personnes en santé de moins de 65 ans. Zytram XL devrait être administré avec une plus grande précaution chez les patients de plus de 75 ans, en raison du potentiel plus élevé d'effets indésirables dans cette population (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Zytram XL n'ont pas été étudiées chez les enfants. C'est pourquoi l'utilisation des comprimés Zytram XL n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles au tramadol, aux opiacés ou à tout ingrédient de la préparation.

- Chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (par exemple, une occlusion intestinale, un rétrécissement), de toute maladie ou de tout trouble qui affecte le transit intestinal (par exemple, un iléus de n'importe quel type).
- Chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou dans les quatorze jours d'un tel traitement).
- Insuffisances rénales ou hépatiques graves (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et/ou Child-Pugh Classe C).
- Chez les patients souffrant de douleurs légères, intermittentes ou de courte durée qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques.
- Pour la prise en charge des douleurs périopératoires.
- Chez les patients souffrant d'asthme aigu, de syndrome obstructif et d'état de mal asthmatique.
- Chez les patients souffrant de dépression respiratoire grave, d'une élévation de la concentration de dioxyde de carbone dans le sang, et de cœur pulmonaire.
- Chez les patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs.
- Chez les patients atteints d'une grave dépression du SNC, d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et d'un traumatisme crânien.
- Chez les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Zytram XL® (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) doit être avalé entier et ne doit être ni brisé, ni mâché, ni dissous, ni écrasé, car cela peut entraîner une libération rapide de tramadol et l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de tramadol.

Risque de crises convulsives

Des crises convulsives ont été signalées chez des sujets recevant du tramadol à des doses comprises dans l'intervalle recommandé. Les cas signalés spontanément dans le contexte de la pharmacovigilance indiquent que le risque de crises convulsives est accru lorsque les doses de tramadol dépassent la gamme posologique recommandée. L'utilisation concomitante de tramadol accroît le risque de crises convulsives chez les patients qui prennent les médicaments suivants :

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

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

- inhibiteurs de la MAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**),

- neuroleptiques,
- autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif.

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

Réactions anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactoïdes graves mais rarement fatales ont été signalées chez des patients traités par le tramadol. Ces réactions peu fréquentes ont tendance à survenir après la première dose. On a également relevé d'autres réactions allergiques, à savoir prurit, urticaire, bronchospasme et angio-œdème. Les patients qui ont des antécédents de réactions anaphylactoïdes à la codéine ou à d'autres opiacés peuvent courir un risque accru et ne doivent donc pas prendre de tramadol (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Abus, toxicomanie et dépendance

Le tramadol comporte un risque de dépendance psychique et physique de type morphinique (μ -opiacé). Ce produit 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. Les comprimés **Zytram XL** ne doivent pas être utilisés chez les patients opiodépendants. Le tramadol peut faire réapparaître la dépendance physique chez une personne qui a déjà été dépendante ou qui a pris régulièrement d'autres opiacés. Le traitement par **Zytram XL** est déconseillé aux patients qui ont tendance à abuser des drogues, qui ont des antécédents de toxicomanie ou qui font un usage chronique d'opiacés.

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

Une stratégie de gestion des risques a été établie afin de soutenir l'utilisation efficace et sans danger de **Zytram XL**. Les composantes considérées comme essentielles à cette stratégie de gestion des risques sont les suivantes :

- a) Engagement à ne pas souligner ou mettre en valeur la classification de **Zytram XL** (c.-à-d. absence d'inscription dans une annexe de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances [LRCDAS]) dans son matériel publicitaire et promotionnel;
- b) Ajout d'un énoncé approuvé par le CCPP sur le principe du juste équilibre dans tout le matériel publicitaire et promotionnel de **Zytram XL**.

Zytram XL est destiné à l'usage oral seulement. On pourrait user abusivement de **Zytram XL** en brisant, écrasant, mâchant, reniflant ou injectant le produit dissous. Ces pratiques entraînent la libération non contrôlée de l'opiacé et posent un risque important à l'abuseur pouvant entraîner une surdose et la mort. Ce risque augmente s'il y a abus concomitant d'alcool et d'autres

substances. Dans le cas d'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.

On ne doit pas utiliser Zytram XL chez les patients opiodépendants puisqu'il ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine, même si c'est un agoniste opiacé.

L'abus et la toxicomanie sont séparés et distincts de la dépendance physique et de la tolérance. De plus, l'abus des opiacés peut survenir en l'absence de la véritable toxicomanie; il se caractérise par l'utilisation abusive à des fins non médicales, souvent en association avec d'autres substances psychoactives.

La tolérance ainsi que la dépendance physique et psychologique peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée des opiacés, et ne sont pas en elles-mêmes une preuve d'un trouble de toxicomanie ou d'abus.

Les préoccupations concernant l'abus, la toxicomanie et le détournement ne devraient pas être un frein à la maîtrise appropriée de la douleur. Le développement de la toxicomanie aux analgésiques opiacés chez les patients souffrant de douleurs correctement prises en charge a été rarement signalé. Toutefois, il n'y a pas de données disponibles pour établir la véritable fréquence de la toxicomanie chez les patients souffrant de douleur chronique.

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

Symptômes de sevrage

Le retrait brutal du tramadol peut donner lieu à des symptômes de sevrage tels que : anxiété, transpiration, insomnie, raideurs, douleur, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes des voies respiratoires supérieures, piloérection et rarement, hallucinations. D'autres symptômes ont été notés plus rarement après l'arrêt du tramadol : attaques de panique, anxiété grave et paresthésies.

Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés graduellement du médicament s'il n'est plus requis pour maîtriser la douleur. L'expérience clinique suggère qu'il est possible de pallier les symptômes de sevrage en réinstallant le traitement par tramadol, que l'on arrêtera graduellement en réduisant les doses et en instituant un traitement symptomatique.

Risque de surdosage

Les conséquences potentielles graves d'un surdosage de **Zytram XL** sont la dépression du système nerveux central, la dépression respiratoire et la mort. En traitant un surdosage, on devrait donner une attention primaire au maintien d'une ventilation suffisante ainsi qu'un traitement de soutien général (voir **SURDOSAGE**).

Ne pas prescrire **Zytram XL** aux patients suicidaires ou prédisposés à la toxicomanie.

On ne devrait pas prendre Zytram XL en doses plus élevées que celles recommandées par le médecin. La prescription judicieuse du tramadol est essentielle à l'utilisation sécuritaire de ce médicament. Chez les patients déprimés ou suicidaires, on devrait songer à l'utilisation

d'analgésiques non narcotiques. On devrait mettre les patients en garde à propos de l'utilisation concomitante de produits à base de tramadol et de l'alcool en raison des effets additifs potentiellement graves sur le SNC de ces agents. En raison de ses effets déprimeurs accrus, le tramadol devrait être prescrit avec prudence aux patients dont l'état de santé exige l'administration concomitante de sédatifs, de tranquillisants, de relaxants musculaires, d'antidépresseurs ou d'autres déprimeurs du SNC. On devrait aviser les patients des effets déprimeurs additifs de ces associations.

Pression intracrânienne accrue ou traumatisme crânien

Zytram XL doit être utilisé avec précaution chez les patients qui ont une pression intracrânienne élevée ou qui ont subi un traumatisme crânien, car les effets déprimeurs respiratoires de l'agonisme du récepteur des opiacés, rétention de dioxyde de carbone et hausse secondaire de la pression du liquide céphalo-rachidien, peuvent être considérablement amplifiés chez ces patients. En outre, les altérations pupillaires (myosis) causées par le tramadol peuvent masquer l'existence, l'étendue ou l'évolution de la pathologie intracrânienne. Les cliniciens doivent également être à l'affût de toute réaction indésirable lorsqu'ils évaluent l'altération de l'état mental chez ces patients s'ils prennent du tramadol (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépression respiratoire**).

Dépression respiratoire

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

Interaction avec les déprimeurs du système nerveux central (SNC)

Zytram XL doit être administré avec précaution et à posologie réduite chez les patients qui prennent des déprimeurs du SNC tels que l'alcool, les opiacés, les anesthésiques, les phénothiazines, les tranquillisants ou les hypnotiques sédatifs. Le tramadol accroît le risque de dépression du SNC et de dépression respiratoire chez ces patients.

On peut s'attendre à des effets additifs lorsque Zytram XL est utilisé conjointement avec de l'alcool, d'autres opiacés, ou des drogues illicites qui causent une dépression du système nerveux central.

Études de dissolution « in vitro » de l'interaction avec l'alcool

Des concentrations accrues d'alcool dans le milieu de dissolution ont entraîné une légère diminution du taux de libération du tramadol des comprimés **Zytram XL**. La signification clinique de la légère diminution du taux de dissolution est inconnue.

Utilisation chez les patients ambulatoires

Zytram XL peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite automobile et la manipulation de machines. Le patient prenant ce médicament devrait être averti en conséquence.

Facteurs périopératoires à prendre en considération

Zytram XL est contre-indiqué pour soulager des douleurs périopératoires. Les patients qui doivent subir une cordotomie ou toute autre intervention de soulagement de la douleur ne doivent pas être traités par **Zytram XL** pendant au moins 48 heures avant l'intervention et ne doivent pas le recevoir immédiatement après l'intervention. Par la suite, si le traitement au **Zytram XL** doit être poursuivi après que le patient s'est rétabli après l'intervention, une nouvelle posologie doit lui être administrée, qui correspond à son besoin modifié de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients qui tolèrent les opioïdes doit être traité conformément aux indications cliniques (voir **Symptômes de sevrage**).

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être prise en charge par des dispensateurs de soins médicaux disposant d'une formation et d'une expérience adaptées (par exemple, anesthésiologiste).

Utilisation avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (ISRS)

Il faut utiliser **Zytram XL** avec prudence chez les patients qui prennent des ISRS. L'utilisation concomitante de **Zytram XL** et des ISRS peut accroître le risque d'événements indésirables, y compris des crises convulsives et le syndrome sérotoninergique.

Affections abdominales aiguës

Comme cela peut survenir avec d'autres analgésiques, l'administration de **Zytram XL** peut compliquer l'évaluation clinique des sujets présentant une affection abdominale aiguë.

Utilisation en cas de toxicomanie et l'alcoolisme

Zytram XL est un opiacé dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation approuvée chez les personnes aux prises avec une dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active ou en rémission, est pour la prise en charge de la douleur chronique modérée à moyennement intense nécessitant un traitement continu d'analgésie opiacée.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir les données animales dans la section **TOXICOLOGIE**.

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Une fiche de renseignements doit être fournie au patient avec la dispensation des comprimés **Zytram XL**.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent **Zytram XL** :

1. Les patients doivent savoir que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris des enfants) peut entraîner des conséquences graves, voire fatales.
2. Les patients doivent savoir que **Zytram XL** contient du tramadol, un médicament analgésique opiacé.
3. Les patients doivent savoir que **Zytram XL** ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas ajuster la dose de **Zytram XL** sans avoir consulté un médecin.
4. **Zytram XL** doit être avalé entier (il ne faut pas le briser, le mâcher, le dissoudre ou l'écraser), en raison du risque de surdose mortelle de tramadol.
5. Il est recommandé aux patients de signaler les épisodes de douleurs et les effets indésirables survenus au cours du traitement. Il est essentiel d'individualiser la posologie afin d'utiliser ce médicament de façon optimale.
6. Les patients ne doivent pas combiner **Zytram XL** avec la consommation d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner de graves lésions ou la mort.
7. Les patients doivent savoir que des réactions anaphylactoïdes graves mais rares ont été signalées. Les patients qui ont des antécédents de réactions anaphylactoïdes à la codéine ou à d'autres opiacés peuvent courir un risque accru et ne doivent donc pas prendre tramadol.
8. Les patients doivent savoir que **Zytram XL** peut augmenter le risque de crises convulsives, particulièrement lorsqu'il est pris à des doses supérieures à l'éventail posologique ou en association avec des ISRS, des antidépresseurs tricycliques et d'autres composés tricycliques ou d'autres opiacés.
9. Les patients doivent être avertis que, s'ils associent ou prévoient d'associer d'autres médicaments à **Zytram XL**, ils doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien.
10. Les patients doivent être avertis que, s'ils sont traités par **Zytram XL** et si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de **Zytram XL** plutôt que de la supprimer soudainement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage.
11. Les patients doivent être avertis des effets indésirables les plus courants qui peuvent survenir avec la prise de **Zytram XL** : la constipation, les étourdissements, les céphalées, les nausées, la somnolence et les vomissements.
12. Les patients doivent être avertis que **Zytram XL** peut causer de la somnolence, des étourdissements ou des vertiges, ainsi qu'une déficience des capacités physiques et mentales

nécessaires pour l'exécution de tâches potentiellement dangereuses (par exemple, la conduite d'un véhicule et l'utilisation d'une machine). Il est recommandé aux patients qui commencent à prendre **Zytram XL** ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire de véhicule et de ne pas faire fonctionner de machine, à moins de tolérer les effets de **Zytram XL**.

13. Les patients doivent être avertis du potentiel inhérent d'accoutumance de **Zytram XL**. Il faut protéger le médicament du vol ou de l'utilisation abusive.
14. Les patients doivent savoir que **Zytram XL** ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
15. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer qui tombent enceintes ou prévoient de tomber enceintes de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer à prendre **Zytram XL**. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre **Zytram XL**.

Populations particulières

Insuffisance rénale : **Zytram XL** est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique/biliaire/pancréatique : **Zytram XL** est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Grossesse : l'innocuité du tramadol en cas de grossesse n'a pas été établie. Ainsi, **Zytram XL** est contre-indiqué chez les femmes enceintes et avant ou pendant le travail.

Il a été démontré que le tramadol traverse le placenta. Le rapport moyen de concentration sérique de tramadol dans les veines ombilicales par rapport aux veines de la mère était de 0,83 chez 40 femmes qui ont reçu le tramadol durant le travail. L'emploi prolongé durant la grossesse peut engendrer une dépendance physique et des symptômes de sevrage post-partum chez le nouveau-né. Des cas de crises convulsives néonatales, de syndrome de sevrage néonatal, de mort fœtale et de mortinaissance ont été signalés en post-commercialisation de produits à base de chlorhydrate de tramadol à libération immédiate.

On ignore l'effet du tramadol, s'il en est, sur la croissance, le développement et la maturation fonctionnelle de l'enfant.

Allaitement : **Zytram XL** est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Le tramadol et ses métabolites se retrouvent en petites quantités dans le lait maternel. Comme son innocuité chez les nourrissons et les nouveau-nés n'a pas été étudiée, le tramadol n'est pas recommandé comme prémédication pour une chirurgie obstétricale ni pour l'analgésie suivant l'accouchement ou en tout temps durant l'allaitement.

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de **Zytram XL** n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'emploi des comprimés **Zytram XL** n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : en général, la dose doit être choisie avec soin, vu la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et de polypharmacie parmi la population gériatrique. La demi-vie d'élimination du tramadol peut être prolongée chez les patients de plus de 75 ans, ce qui augmente le potentiel d'événements indésirables.

Surveillance et tests de laboratoire

Non applicable.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le programme de développement de pré-commercialisation de **Zytram XL**[®] (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) comprenait l'exposition à un total de 1 213 participants dans sept essais cliniques randomisés, à double insu (n = 1 028) et un essai de six mois en mode ouvert (n = 185). Un résumé des événements indésirables survenant à une fréquence de 1 % ou plus apparaît au **tableau 1** qui comprend tous les événements, qu'ils soient considérés ou non par le chercheur clinique comme liés au médicament à l'étude.

Les effets indésirables les plus communs à la prise de **Zytram XL** sont les suivants : constipation, étourdissements, mal de tête, nausées, somnolence et vomissements. Ce sont des effets secondaires communs associés à d'autres médicaments ayant une activité opiacée agoniste. Un ajustement posologique plus lent, selon un calendrier de 7 jours plutôt que 2, peut être une façon efficace de réduire les effets indésirables.

Effets indésirables dans les essais cliniques

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

Les fréquences déclarées des événements indésirables représentent la proportion de personnes qui ont éprouvé, au moins une fois, un événement indésirable lié au traitement du type inscrit. Un événement a été considéré comme lié au traitement s'il survenait pour la première fois ou s'il s'aggravait lors du traitement après l'évaluation initiale.

Tableau 1 – Rapports d'événements indésirables au cours des essais cliniques sur Zytram XL ($\geq 1\%$)

	Nombre de patients	% de patients n = 1 213
Organisme entier		
Céphalées	132	10,9
Asthénie	93	7,7
Transpiration	69	5,7
Douleur	26	2,1
Système nerveux central		
Étourdissements	214	17,6
Somnolence	191	15,7
Dépression	12	1
Insomnie	24	2
Tremblements	13	1,1
Vasodilatation	24	2
Appareil digestif		
Constipation	274	22,6
Nausée	357	29,4
Vomissements	135	11,1
Diarrhée	54	4,5
Douleur abdominale	30	2,5
Anorexie	42	3,5
Sécheresse buccale	61	5
Dyspepsie	49	4
Flatulence	15	1,2
Appareil respiratoire		
Toux accrue	11	1
Pharyngite	17	1,4
Peau et annexes		
Prurit	27	2,2

Effets indésirables moins communs dans les essais cliniques (< 1 %)

Organisme entier : blessure accidentelle, démarche anormale, douleur thoracique, frissons et fièvre, infection, lombalgie, malaise, photosensibilité, syncope, syndrome de la grippe.

Cardiovasculaire : angine de poitrine, arythmie, flutter auriculaire, hypertension, migraine, palpitation, phlébite, tachycardie, trouble vasculaire périphérique.

<u>Digestif :</u>	baisse de la motilité gastrique, baisse de poids, ballonnement, diverticulite, éructation, gastrite, gastro-entérite, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie rectale, hoquet, laryngite, méléna, pancréatite, selles anormales, trouble rectal, syndrome du côlon irritable, soif, trouble de la langue.
<u>Endocrinien :</u>	baisse de libido, éjaculation anormale, impuissance.
<u>Hémolytique et lymphatique :</u>	anémie hémolytique, test anormal de la fonction hépatique.
<u>Métabolique et nutritionnel :</u>	hausse de la phosphatase alcaline, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipémie, œdème périphérique et augmentation des enzymes hépatiques.
<u>Musculosquelettique :</u>	arthrite, arthrose, bursite, crampes, douleur musculaire, épanchement dans le genou, fatigue, faiblesse musculaire, fracture pathologique, goutte, myalgie, myopathie, trouble articulaire, trouble des tendons.
<u>Nerveux :</u>	amnésie, anxiété, apathie, ataxie, confusion, coordination anormale, dépersonnalisation, euphorie, hallucinations, hyperesthésie, hypertonie, labilité émotionnelle, malaise, myoclonie, nervosité, paresthésie, pensées anormales, perte de l'odorat, rêves anormaux, syndrome du canal carpien, vertige.
<u>Respiratoire :</u>	asthme, bronchospasme, dyspnée, épistaxis, hémoptysie, hyperventilation, pneumonie, rhinite, sinusite, trouble respiratoire.
<u>Peau :</u>	acné, bouffées de chaleur, chair de poule, dermatite, eczéma, éruptions cutanées, herpès simplex, herpès zoster, kyste sébacé, peau sèche, purpura.
<u>Sens spéciaux :</u>	acouphène, amblyopie, blépharite, cellulite, conjonctivite, dysfonction des trompes d'Eustache, douleur oculaire, bouche douloureuse, mauvaise haleine, otite moyenne, perversion du goût, trouble de l'arroiement, sécheresse oculaire, trouble dentaire, vision anormale.
<u>Urogénital :</u>	albuminurie, anomalie de l'urine, cristallurie au calcium, cystite, douleur rénale, dysurie, hypertrophie de la prostate, gynécomastie, hématurie, hémorragie vaginale, infection des voies urinaires, nycturie, polyurie, rétention urinaire.

Résultats hématologiques et de chimie clinique anormaux

Au cours des essais cliniques où on a noté des anomalies cliniques (n = 245), on a signalé les anomalies de laboratoire suivantes : ALT (3 %), AST (2 %), phosphatase alcaline (4 %), créatinine (2 %), BUN (4 %), potassium (2 %), sodium (1 %), bilirubine (0,4 %), basophiles (0,4 %), éosinophiles (0,4 %), lymphocytes (3 %), monocytes (3 %), neutrophiles (1 %), LDH (4 %), NGR (RBC) (3 %), plaquettes (2 %), NGB (WBC) (2 %), glucose (0,4 %), triglycérides (1 %) et TSH (0,4 %).

Autres expériences indésirables déjà signalées au cours d'essais cliniques ou rapports de post-commercialisation du chlorhydrate de tramadol

Les événements indésirables signalés lors de l'utilisation de produits à base de tramadol sont les suivants : réactions allergiques (notamment anaphylaxie, angio-œdème et urticaire), bradycardie, convulsions, pharmacodépendance, sevrage du médicament (notamment agitation, anxiété, symptômes gastro-intestinaux, hyperkinésie, insomnie, nervosité, tremblements), hyperactivité, hypoactivité, hypotension et dépression respiratoire. D'autres événements indésirables signalés lors de l'utilisation des 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.

Le syndrome sérotoninergique (dont les symptômes peuvent comprendre : changement d'état mental, hyperréflexie, fièvre, frisson, tremblement, agitation, diaphorèse, convulsions et coma) a été signalé à l'emploi du tramadol en usage concomitant avec d'autres sérotoninergiques comme les ISRS et les IMAO.

ABUS DU MÉDICAMENT, TOXICOMANIE ET DÉPENDANCE

Le tramadol peut induire une dépendance psychique et physique du type morphinique (μ -opiacé) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Abus, toxicomanie et dépendance**).

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 opiacés. On a observé que le risque chez les patients qui abusent des drogues est plus élevé. Le tramadol est associé à un état de manque et au développement de la tolérance.

Une stratégie de gestion des risques a été établie afin de soutenir l'utilisation efficace et sans danger de **Zytram XL**[®] (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée). Les composantes considérées comme essentielles à cette stratégie de gestion des risques sont les suivantes :

- a) Engagement à ne pas souligner ou mettre en valeur la classification de **Zytram XL** (c.-à-d. absence d'inscription dans une annexe de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances [LRCDAS]) dans son matériel publicitaire et promotionnel.
- b) Ajout d'un énoncé approuvé par le CCPP sur le principe du juste équilibre dans tout le matériel publicitaire et promotionnel de **Zytram XL**.

Symptômes de sevrage

Si le tramadol est arrêté brusquement, des symptômes de sevrage peuvent survenir, tels que ceux-ci : anxiété, transpiration, insomnie, raideurs, douleur, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes des voies respiratoires supérieures, piloérection et, rarement, hallucinations. D'autres symptômes ont été notés plus rarement après l'arrêt du tramadol : attaques de panique, anxiété grave et paresthésies. L'expérience clinique indique qu'il est possible de soulager les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement au tramadol, que l'on arrêtera graduellement en réduisant les doses et en instituant un traitement symptomatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la MAO

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

Médicaments qui abaissent le seuil des crises convulsives

Le tramadol peut augmenter le potentiel, pour les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les antidépresseurs tricycliques (ATC), les antipsychotiques et autres médicaments abaissant le seuil des crises convulsives, à causer des convulsions (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dépresseurs du SNC

L'administration concomitante de tramadol et d'autres médicaments d'action centrale, notamment l'alcool, les analgésiques d'action centrale, les opiacés et les psychotropes, peut potentialiser les effets des dépresseurs du SNC.

Carbamazépine

La carbamazépine peut réduire de façon significative 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 **Zytram XL[®]** (chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) et de carbamazépine n'est pas recommandée.

Quinidine

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

Inhibiteurs du CYP2D6

Les inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex., la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine et l'amitriptyline) peuvent inhiber le métabolisme du tramadol, entraînant des concentrations sériques accrues de tramadol et des concentrations moindres de son métabolite O-déméthylé (M1). L'utilisation concomitante de quinidine n'a pas diminué l'effet analgésique du tramadol chez les modèles expérimentaux humains de douleur.

Inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4

L'administration d'inhibiteurs du CYP3A4, comme le kétoconazole et l'érythromycine, ou d'inducteurs comme la rifampine et le millepertuis commun, peut affecter le métabolisme du tramadol, menant à une exposition altérée de tramadol.

Cimétidine

La coadministration de tramadol et de cimétidine est associée à une faible prolongation de la demi-vie du tramadol, mais aucun changement de schéma posologique de **Zytram XL** n'est recommandé.

Digoxine

De rares cas d'intoxication digitalique ont été signalés durant la coadministration de digoxine et de tramadol.

Inhibiteurs de la protéase, p. ex., le ritonavir

Le ritonavir en coadministration peut augmenter la concentration sérique du tramadol, entraînant une toxicité au tramadol.

Warfarine et autres anticoagulants à base de coumarine

Une altération de l'effet de la warfarine, y compris l'élévation du temps de prothrombine, a été rarement signalée durant la coadministration de warfarine et de tramadol. Bien que de tels changements aient généralement été de signification clinique limitée pour les produits individuels, une évaluation périodique du temps de prothrombine devrait être effectuée lorsque les comprimés **Zytram XL** et les composés apparentés à la warfarine sont coadministrés.

Interactions médicament-aliment

En présence d'aliments, la disponibilité et les propriétés de libération contrôlée des comprimés **Zytram XL** se sont maintenues sans évidence de libération massive.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Zytram XL[®] (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) n'est pas recommandé pour le traitement de la douleur mineure ou de la douleur aiguë de courte durée qui peut être soulagée efficacement par des analgésiques moins puissants, lorsque le risque d'effets secondaires inhérent aux opiacés n'est pas justifié en regard du bénéfice escompté.

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

On ne devrait pas excéder la dose quotidienne maximale recommandée de **Zytram XL**.

Zytram XL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave.

Administration

Les comprimés Zytram XL doivent être avalés entiers et ne devraient être ni brisés, ni mâchés, ni dissous, ni écrasés, puisque cela peut mener à la libération rapide de tramadol et à l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de tramadol.

Il n'est pas recommandé d'administrer **Zytram XL** par voie rectale.

Dose recommandée et ajustement posologique

Généralités : **Zytram XL** est conçu pour permettre une administration une fois par jour, c.-à-d. une administration à intervalles de 24 heures. Le traitement par **Zytram XL** devrait généralement être instauré à la dose la plus faible possible (150 mg).

Les comprimés de 75 mg et 100 mg permettent une augmentation progressive de la dose et peuvent être utilisés pour le début de la thérapie, le titrage ou l'ajustement de la dose.

L'ajustement posologique est la clé du succès avec la thérapie par analgésiques opiacés. L'optimisation correcte des doses en fonction du soulagement de la douleur de l'individu doit cibler l'administration régulière de la dose la plus faible de tramadol à libération contrôlée **Zytram XL** qui produira comme résultat global le soulagement satisfaisant de la douleur avec des effets secondaires acceptables.

Les ajustements de dosage doivent être basés sur la réaction clinique du patient. Chez les patients à qui l'on administre **Zytram XL** il est recommandé de titrer lentement la dose, avec des adaptations de la posologie généralement effectuées à intervalles de sept jours jusqu'à l'obtention d'un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets secondaires tolérables.

Patients ne recevant pas d'opiacés au moment de l'instauration du traitement par tramadol : la dose initiale habituelle de **Zytram XL** pour les patients qui n'ont pas déjà reçu d'analgésiques opiacés est de 150 mg q24 h.

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

Adultes : la dose initiale usuelle de l'adulte est un comprimé de 150 mg par jour. Si on n'obtient pas de soulagement suffisant de la douleur, on peut augmenter la posologie graduellement. La dose quotidienne maximale recommandée est de 400 mg.

Patients âgés (> 65 ans) : comme la demi-vie d'élimination du tramadol peut être prolongée chez les patients âgés, une dose initiale de 150 mg par jour est recommandée. L'augmentation posologique devrait se faire avec un suivi minutieux. **Zytram XL** devrait être administré avec une plus grande prudence chez les patients de plus de 75 ans, en raison du potentiel plus élevé d'événements indésirables dans cette population.

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de **Zytram XL** n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser les comprimés **Zytram XL** chez les patients de moins de 18 ans.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique : la demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée dans ces populations de patients. Une dose initiale de 150 mg par jour est recommandée. L'augmentation posologique devrait se faire avec un suivi minutieux. Le tramadol est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et/ou Child-Pugh Classe C, voir **CONTRE-INDICATIONS**)

Prise en charge des patients nécessitant des médicaments de secours : si des médicaments de secours sont justifiés pour des épisodes de douleurs dans le cadre de l'ajustement approprié de la dose de **Zytram XL**, on peut donner de l'acétaminophène, de l'ibuprofène ou du tramadol. Il ne faut pas utiliser les produits à base de fentanyl comme médicaments de secours chez les patients qui prennent **Zytram XL**. Si on utilise le tramadol à libération immédiate comme médicaments de secours, la dose quotidienne totale de tramadol ne devrait pas excéder 400 mg. Le choix de médicaments de secours devrait être basé sur l'état individuel de chaque patient. Pour les patients dont la dose a été augmentée jusqu'à la dose d'entretien recommandée, sans avoir atteint une analgésie suffisante, la dose quotidienne totale peut être augmentée, à moins que les effets secondaires ne l'empêchent.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il devrait prendre la dose suivante au moment normal et en quantité normale.

Arrêt

Des symptômes de sevrage peuvent survenir après un arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre : anxiété, transpiration, insomnie, raideurs, douleur, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes des voies respiratoires supérieures, piloérection et, rarement, hallucinations. Les autres symptômes observés moins fréquemment à l'arrêt de **Zytram XL** comprennent : attaques de panique, anxiété grave et paresthésies. Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés graduellement du médicament s'il n'est plus nécessaire pour soulager la douleur.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de médicament, veuillez prendre contact avec le centre antipoison le plus proche.

Des décès causés par un surdosage ont été signalés, à la suite d'abus et de mauvais usage 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 l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC, incluant d'autres opiacés.

Symptômes du surdosage :

Un surdosage aigu de tramadol peut se manifester par une dépression respiratoire, une somnolence progressant vers la stupeur ou le coma, la flaccidité des muscles squelettiques, une peau froide et moite, une contraction des pupilles, la bradycardie, l'hypotension et le décès.

Traitement du surdosage :

Dans le traitement du surdosage au tramadol, il convient d'accorder principalement son attention au rétablissement des voies respiratoires et à la mise en place d'une ventilation assistée ou contrôlée. Des mesures de soutien (y compris oxygène et vasopresseurs) devraient être employées pour 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 convulsions est aussi accru avec l'administration de naloxone. Les convulsions peuvent être maîtrisées grâce au diazépam.

Le tramadol est marginalement éliminé du sérum par hémodialyse ou hémofiltration. C'est pourquoi le traitement de l'intoxication aiguë au tramadol par hémodialyse ou hémofiltration seule n'est pas approprié.

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le tramadol est un analgésique opiacé 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 opiacés μ et une faible inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine.

L'activité opiacée est attribuable à la faible affinité de la substance mère et à la plus forte affinité du métabolite O-déméthylé M1 pour les récepteurs μ . Dans les modèles animaux, le métabolite M1 a un effet analgésique jusqu'à six fois plus puissant que le tramadol et une affinité pour les récepteurs opiacés μ 200 fois plus élevée que le tramadol. L'analgésie produite par le tramadol n'est que partiellement neutralisée par la naloxone, antagoniste des opiacés, dans plusieurs tests sur les animaux. La contribution relative du tramadol et du métabolite M1 à l'analgésie chez l'être humain est fonction de la concentration plasmatique de chaque composé.

Dans les tests *in vitro* le tramadol a inhibé le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine, tout comme certains autres analgésiques opiacés. Ces mécanismes pourraient contribuer indépendamment au profil analgésique global du tramadol. Le lien entre l'efficacité et l'exposition au tramadol et au M1 n'a pas été évalué au cours des études cliniques sur **Zytram XL**[®] (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée).

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

Pharmacodynamique

L'administration de naloxone n'antagonise que partiellement les effets antinociceptifs et analgésiques du tramadol chez l'animal et l'humain, indiquant une contribution de mécanismes analgésiques non opiacés. Chez l'animal et l'humain, l'effet du tramadol est atténué par l'antagoniste du récepteur α_2 adrénergique, la yohimbine, et, chez l'animal, l'antagoniste de la sérotonine, le rianserin, atténué l'effet antinociceptif du tramadol. Cela indique le potentiel d'une contribution à l'effet analgésique du tramadol par modulation des voies inhibitrices monoaminergiques de la douleur dans la corne dorsale, en plus d'un effet opioïdérique.

Pharmacocinétique

Absorption : après l'administration orale d'une dose unique, le tramadol est presque complètement absorbé et la biodisponibilité absolue est d'environ 70 %. La demi-vie d'élimination du tramadol est d'environ 6 heures, quoique cela se prolonge jusqu'à environ 16 heures en raison de l'absorption prolongée des comprimés **Zytram XL**.

Après l'administration d'un comprimé **Zytram XL** de 200 mg à jeun, la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) était de 34 % (dose ajustée) de celle d'une dose de 100 mg de tramadol donnée comme solution orale. Cela a été associé à un t_{max} plus prolongé (médiane de 6 heures; éventail de 4 à 8 heures) comparativement à la solution orale (médiane de 1,5 heure; éventail de 0,75 à 4 heures). L'ampleur de l'absorption du tramadol d'un comprimé **Zytram XL** de 200 mg a été équivalente à celle d'une solution de tramadol à libération immédiate de 100 mg, après un ajustement de la dose. En présence d'aliments, la biodisponibilité et les propriétés de libération contrôlée des comprimés **Zytram XL** sont maintenues, sans évidence de libération massive.

Dans une étude à dose unique, la biodisponibilité à dose ajustée des comprimés de 200 mg, 300 mg et 400 mg a été équivalente, confirmant une réponse pharmacocinétique linéaire (par rapport au tramadol et à l'O-desméthyltramadol) dans cet éventail de teneurs.

Dans une étude à l'état d'équilibre, la biodisponibilité à dose ajustée des comprimés de 150 mg et de 200 mg administrés une fois par jour était équivalente. La biodisponibilité de toutes les teneurs de **Zytram XL** est donc proportionnelle à la dose. Une étude à l'état d'équilibre a aussi confirmé que le comprimé **Zytram XL** de 150 mg a permis d'atteindre une concentration maximale et une ampleur de l'absorption du tramadol équivalent à une capsule à libération immédiate de 50 mg administrée à 8 heures d'intervalle.

Distribution : le tramadol a une grande affinité tissulaire ($V_d = 203 \pm 40$ L) et la liaison protéinique plasmatique est d'environ 20 %.

Métabolisme : le tramadol est fortement métabolisé après l'administration orale. La principale voie métabolique semble être la N-déméthylation, l'O-déméthylation et la glycuconjugaison ou sulfatation dans le foie. Seul un métabolite (mono-O-desméthyltramadol – dénoté M1) est pharmacologiquement actif. La formation de M1 est tributaire de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P-450.

Excrétion : environ 30 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme inchangée, alors que 60 % de la dose est excrétée comme métabolites. Le reste est excrété soit comme métabolites non identifiés soit comme métabolites non extractibles.

Populations et pathologies spéciales

Enfants : l'innocuité et l'efficacité de **Zytram XL** n'ont pas été étudiées chez les enfants. C'est pourquoi l'utilisation des comprimés **Zytram XL** n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : les sujets en santé de 65 à 75 ans ont des concentrations plasmatiques de tramadol et des demi-vies d'élimination comparables à celles observées chez des sujets sains de moins de 65 ans. Chez les sujets de plus de 75 ans, les concentrations sériques maximales sont légèrement élevées (208 vs 162 ng/mL) et la demi-vie d'élimination est légèrement prolongée (7 contre 6 heures), comparativement aux sujets de 65 à 75 ans. L'ajustement de la dose quotidienne est recommandé pour les patients de plus de 75 ans (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sexe : La biodisponibilité absolue du tramadol a été de 73 % chez les hommes et de 79 % chez les femmes. La clairance plasmatique a été de 6,4 mL/min/kg chez les hommes et de 5,7 mL/min/kg chez les femmes à la suite d'une dose de 100 mg IV de tramadol. Après une dose orale unique, et après l'ajustement pour le poids corporel, les femmes avaient une concentration plasmatique maximale de tramadol de 12 % plus élevée et une aire sous la courbe concentration-temps 35 % plus élevée que les hommes. On ignore la portée clinique de cette différence.

Race : pas de données disponibles.

Insuffisance hépatique : Le métabolisme du tramadol et du M1 est réduit chez les patients atteints d'une cirrhose avancée du foie, entraînant une plus grande aire sous la courbe concentration sérique-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 M1). **Zytram XL** est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (Classification de Child-Pugh, catégorie C) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance rénale : une atteinte de la fonction rénale entraîne une diminution du taux et de l'ampleur de l'excrétion rénale du tramadol et de M1, son métabolite actif. **Zytram XL** est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La quantité totale de tramadol et de M1 retirée durant une dialyse est inférieure à 7 % de la dose administrée.

Polymorphisme génétique : sans objet.

CONSERVATION

Conserver à température ambiante (de 15 à 30 °C).

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANUTENTION

Protéger de la lumière et de toute forme d'humidité, surtout élevée. Garder dans un endroit sûr et hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés Zytram XL à 75 mg sont gris clair, pelliculés, de forme ronde, avec un T sur un côté et l'inscription 75 sur l'autre. Ils sont offerts en flacon de plastique opaque de 60 comprimés.

Les comprimés Zytram XL à 100 mg sont blancs, pelliculés, de forme ronde, avec un T sur un côté et l'inscription 100 sur l'autre. Ils sont offerts en flacon de plastique opaque de 60 comprimés.

Les comprimés **Zytram XL à 150 mg** sont blancs, pelliculés, de forme ovale, lisses sur un côté et ont l'inscription T150 sur l'autre. Ils sont offerts en flacon de plastique opaque de 60 comprimés.

Les comprimés Zytram XL à 200 mg sont blancs, pelliculés, de forme ovale, lisses sur un côté et ont l'inscription T200 sur l'autre. Ils sont offerts en flacon de plastique opaque de 60 comprimés.

Les comprimés Zytram XL à 300 mg sont blancs, pelliculés, de forme ovale, lisses sur un côté et ont l'inscription T300 sur l'autre. Ils sont offerts en flacon de plastique opaque de 60 comprimés.

Les comprimés Zytram XL à 400 mg sont blancs, pelliculés, de forme ovale, lisses sur un côté et ont l'inscription T400 sur l'autre. Ils sont offerts en flacon de plastique opaque de 60 comprimés.

Composition :

Ingrédient actif : chlorhydrate de tramadol

Ingrédients non médicinaux : huile végétale hydrogénée, stéarate de magnésium, talc

Pelliculage : dioxyde de titane, hypromellose, lactose, polyéthylèneglycol.
Les comprimés à 75 mg contiennent également de l'oxyde de fer et de l'AD&C bleu n° 2.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

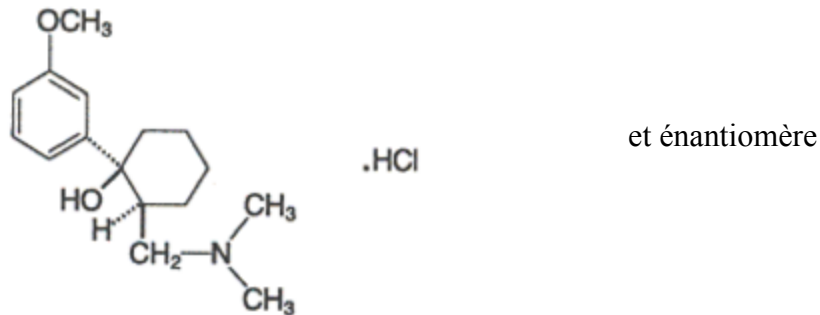
Substance médicamenteuse

Nom propre : chlorhydrate de tramadol

Nom chimique : Chlorhydrate de (1 RS, 2 RS)-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexanol

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le tramadol est un dérivé substitué par phényl de l'aminométhylcyclohexanol. C'est une substance cristalline blanche à presque blanche, facilement soluble dans l'eau et le méthanol.

Point de fusion : 180 à 184 °C

ÉTUDES CLINIQUES

Zytram XL[®] (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) s'est révélé efficace dans le traitement de divers types de douleur chronique, notamment l'ostéoarthrite de la hanche, du genou et de la colonne vertébrale et la lombalgie chronique. Quatre études randomisées à double insu et contrôlées ont comparé **Zytram XL** administré une fois par jour aux médicaments suivants : diclofénac à libération soutenue – dans une étude à groupes parallèles chez des patients souffrant de douleur chronique causée par l'ostéoarthrite (Étude 1); un placebo plus tramadol au besoin (prn) – dans une étude à permutations chez des patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse, notamment l'ostéoarthrite et la lombalgie (Étude 2); préparation d'une association de codéine 30 mg / acétaminophène – dans une étude à groupes parallèles chez des patients souffrant de douleur chronique causée par l'ostéoarthrite (Étude 3); et un placebo – dans

une étude à permutations chez des patients souffrant de douleur chronique causée par l'ostéoarthrite (Étude 4). Les paramètres cliniques primaires ont été les mesures de l'intensité de la douleur (ÉVA et/ou échelle ordinale) et échelles spécifiques à la maladie (p. ex., l'Index d'ostéoarthrite WOMAC).

Données démographiques de l'étude et conception de l'étude

Tableau 1 – Données démographiques de l'étude, Conception de l'étude et Résultats de l'étude 1 (017-001)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Éventail)	Sexe
Étude n° 1 (017-001)	Randomisée, à double insu, à groupes parallèles, ajustement selon l'effet – Zytram XL par rapport à diclofénac LP (Voltaren SR)	Zytram XL : 200 à 400 mg/jour et acétaminophène PRN, oral par rapport à diclofénac LP (Voltaren SR) : 75 à 150 mg/jour et acétaminophène PRN, oral, 6 semaines	N = 128	60,6 ± 9,5 ans (Zytram XL) 64,9 ± 7,6 ans (diclofénac LP)	H = 42 F = 86
Paramètres cliniques primaires		Valeur associée et signification statistique pour Zytram XL par rapport au départ		Valeur associée et signification statistique pour le diclofénac LP par rapport au départ	
Intensité de la douleur (ÉVA 100 mm)		Départ 58 ± 17,9 Zytram XL : 41,5 ± 25,5 (p = 0,0001)		Départ 56,8 ± 23,3 diclofénac LP 39,9 ± 27,3 (p = 0,0001)	
		Différence moyenne du changement à partir du départ entre Zytram XL et le diclofénac LP = 0,39 ± 4,89 (P = 0,7453)			
Sous-échelle de douleur WOMAC (5 x ÉVA 100 mm)		Départ 257,1 ± 98,7 Zytram XL 185,6 ± 120,8 (p = 0,0001)		Départ 257,7 ± 116,4 diclofénac LP 174,6 ± 127,1 (p = 0,0001)	
		Différence moyenne du changement à partir du départ entre Zytram XL et le diclofénac LP = 7,1 ± 21,7 (P = 0,9366)			

Tableau 2 – Données démographiques, conception de l'étude et résultats de l'étude 2 (017-006)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Éventail)	Sexe
Étude n° 2 (017-006)	Randomisée, à double insu, à permutations, ajustement selon l'effet - Zytram XL par rapport au placebo plus tramadol LI au besoin (PRN)	Zytram XL : 200 à 400 mg/jour, oral par rapport au placebo plus tramadol oral LI, PRN, 8 semaines	N = 65	56,5 ± 12,7 ans	H = 35 F = 30
Paramètres cliniques primaires		Valeur associée et signification statistique pour Zytram XL		Valeur associée et signification statistique pour le placebo plus tramadol PRN	
Intensité de la douleur (ÉVA 100 mm)		Zytram XL 29,9 ± 20,5		Placebo et tramadol LI PRN 36,1 ± 20,5	
		Zytram XL par rapport au placebo plus tramadol LI PRN, p = 0,0004			
Intensité de la douleur (échelle ordinale – 0 à 4)		Zytram XL 1,4 ± 0,7		Placebo et tramadol LI PRN 1,6 ± 0,6	
		Zytram XL par rapport au placebo plus tramadol LI PRN, p = 0,0002			

Tableau 3 – Données démographiques, conception de l'étude et résultats de l'étude 3 (CLIN0004)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Éventail)	Sexe
Étude n° 3 (CLIN0004)	Randomisée, à double insu, à groupes parallèles, ajustement selon l'effet - Zytram XL par rapport à une préparation de codéine 30 mg / acétaminophène	Zytram XL : 200 à 400 mg/jour et ibuprofène de secours, oral par rapport à une préparation de codéine 30 mg / acétaminophène : 4 à 8 comprimés/jour avec ibuprofène de secours, oral, 5 à 6 semaines	N = 259	62,4 ± 10 ans (Zytram XL) 61,4 ± 10,4 ans (codéine 30 mg / acétaminophène)	H = 122 F = 137
Paramètres cliniques primaires		Comparaison de Zytram XL par rapport à une préparation de codéine 30 mg / acétaminophène			
Intensité de la douleur (ÉVA 100 mm)					
ÉVA le matin		Douleur au départ*	Différence moyenne ajustée	Intervalle de confiance 95 %	
		Faible	-3,1	(-10,6, 4,4)	
		Moyenne	1,6	(-4,2, 7,4)	
		Élevée	6,1	(-1,3, 13,5)	
ÉVA le soir		Non disponible	-2,8	(-8,8, 3,2)	

* Les traitements ont été comparés selon les diminutions à partir du départ dans trois catégories d'intensité de la douleur au départ (faible – percentile 25, moyenne – percentile 50, élevée – percentile 75)

Tableau 4 – Données démographiques, conception de l'étude et résultats de l'étude 4 (017-009)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Éventail)	Sexe
Étude n° 4 (017-009)	Randomisée, à double insu, à permutations, ajustement selon l'effet - Zytram XL par rapport au placebo	Zytram XL : 150 à 400 mg/jour et acétaminophène de secours, oral par rapport au placebo et acétaminophène de secours, oral, 8 semaines	N = 100	61,5 ± 10,3 ans	H = 45 F = 55
Paramètres cliniques primaires		Valeur associée et signification statistique pour Zytram XL		Valeur associée et signification statistique pour le placebo	
Intensité de la douleur (ÉVA 100 mm)		Départ 50,8 ± 17,3 Zytram XL 37,4 ± 23,9 (p = 0,0001)	Départ 50,8 ± 17,3 Placebo 45,1 ± 24,3 (p = 0,0244)		
Zytram XL vs placebo, p = 0,0009					
Intensité de la douleur (Échelle ordinaire – 0 à 4)		Départ 2,2 ± 0,5 Zytram XL 1,7 ± 0,8 (p = 0,0001)	Départ 2,2 ± 0,5 Placebo 1,9 ± 0,8 (p = 0,0003)		
Zytram XL vs placebo, p = 0,0060					
Sous-échelle de douleur WOMAC (5 x ÉVA 100 mm)		Départ 288,3 ± 78,2 Zytram XL 189 ± 105 (p = 0,0001)	Départ 288,3 ± 78,2 Placebo 230,0 ± 115,4 (p = 0,0001)		
Zytram XL vs placebo, p = 0,0007					

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le tramadol est un analgésique à action centrale, mais il est atypique en ce qu'il a au moins deux mécanismes d'action complémentaires. Il est un agoniste aux récepteurs mu-(μ), delta-(δ) et kappa-(κ) des opiacés, avec une plus grande affinité pour le récepteur mu-(μ). Les autres mécanismes qui contribuent à son effet analgésique sont l'inhibition du recaptage neuronal de la noradrénaline et de la sérotonine, que l'on croit responsables de l'activation des voies inhibitrices de la douleur dans la corne dorsale de la moelle épinière. Il en résulte que l'analgésie induite par le tramadol n'est que partiellement antagonisée par l'antagoniste des opiacés, la naloxone. Elle est aussi antagonisée par les antagonistes du récepteur α_2 adrénergique.

L'activité opiacée du tramadol est due à la fois à une faible affinité de liaison du composé d'origine et à une plus forte affinité de liaison du métabolite O-déméthylé (M1) au récepteur

opiacé μ . L'affinité du tramadol pour le récepteur μ est 10 fois moindre que celle de la codéine, 200 fois moindre que celle de l'O-desméthyltramadol, et 6 000 fois moindre que celle de la morphine. L'affinité du tramadol pour les récepteurs opiacés delta et kappa est de 20 à 25 fois moindre que pour les récepteurs μ . L'énantiomère (+) a une affinité 20 fois plus élevée pour le récepteur opiacé μ que l'énantiomère (-).

Le tramadol inhibe le recaptage neuronal de la sérotonine et augmente aussi sa libération par un mécanisme présynaptique. L'énantiomère (+) est plus puissant que l'énantiomère (-) à inhiber le recaptage de la sérotonine. Réciproquement, l'énantiomère (-) est plus puissant que l'énantiomère (+) à inhiber le recaptage de la noradrénaline, et il augmente aussi la libération de la noradrénaline par la stimulation d'un autorécepteur présynaptique.

Les deux énantiomères ont des effets antinociceptifs chez l'animal et des effets analgésiques chez l'humain, et l'interaction entre les deux énantiomères est synergique. Cependant, pour les effets indésirables, l'interaction est moins additive (performance de la tige tournante), additive (motilité du côlon) ou antagoniste (paramètres cardiovasculaires et respiratoires). Les effets sur la motilité gastro-intestinale et la respiration sont moindres qu'avec la morphine, corroborant les observations cliniques, à savoir moins de constipation et de dépression respiratoire aux doses recommandées.

TOXICOLOGIE

Après l'administration d'une dose unique orale à des souris, des rats, des cobayes, des lapins et des chiens, la DL_{50} du tramadol était de 228 à 850 mg/kg; après l'injection s.-c. à des souris, des rats et des cobayes, l'éventail de la DL_{50} était de 200 à 286 mg/kg; après une injection i.m. à des lapins et des chiens, la DL_{50} était de 75 à 225 mg/kg; et après une injection i.v. à des souris, des lapins et des chiens, la DL_{50} était de 45 à 68 mg/kg.

Les investigations cliniques, hématologiques, histologiques et de chimie clinique n'ont révélé aucun changement lié au médicament à la suite d'une administration orale et parentérale répétée pendant 6 et 26 semaines à des rats et à des chiens, de même qu'à la suite d'une administration orale pendant 12 mois à des chiens. Seulement avec les doses bien au-dessus de celles qu'on utilise en traitement, on a observé des changements du comportement général et des effets sur le SNC, notamment une perte pondérale (probablement due à une diminution de l'apport alimentaire), une diminution de l'activité de toiletteage, de l'agitation, de la salivation et des convulsions.

On n'a observé aucun effet sur la fertilité pour le tramadol à des doses orales allant jusqu'à 50 mg/kg chez les rats mâles, et 75 mg/kg chez les rates. Le tramadol s'est révélé embryotoxique (retard de l'ossification) et fœtotoxique chez la souris, la rate et la lapine à des doses toxiques 3 à 15 fois la dose maximale chez l'humain ou plus (120 mg/kg chez la souris, 25 mg/kg ou plus chez la rate et 75 mg/kg ou plus chez la lapine), mais ces posologies n'ont pas été tératogènes. On n'a observé aucun effet néfaste sur le fœtus à cause du tramadol à des doses qui n'étaient pas toxiques chez la femme enceinte.

Le médicament n'a pas eu d'effet mutagène dans le test du micronoyau, qui a été fait chez des souris, des rats et des hamsters à qui on avait administré deux doses orales et parentérales uniques, ou dans le test du dominant létal, dans lequel les souris ont reçu des doses orales et parentérales uniques et répétées.

Dans les études de l'action carcinogène du tramadol, l'analyse de la survie n'a pas montré de tendances linéaires ou de différences positives statistiquement significatives dans la mortalité parmi les groupes sous traitements au placebo et au tramadol.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aronson MD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional opioids, and tramadol: contrasting therapies for the treatment of chronic pain. *Clin Ther* 1997;19(3):420-32.
2. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1998;5:155-82.
3. Barth H, Dura S, Giertz H, Goroll D, Flohe L. Long term administration of the centrally acting analgesic tramadol did not induce dependence or tolerance. *Pain Suppl* 1987;4: S231.
4. Beaulieu AD, Peloso P, Haraoui B, Bensen W, Thomson G, et coll. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Pain Res Manag* 2008;13(2):103-110.
5. Beaulieu AD, Peloso P, Bensen W, Clark AJ, Watson CP, et coll. A randomized, double-blind, 8-week crossover study of once daily controlled-release tramadol vs. immediate-release tramadol taken as needed in chronic non-cancer pain. *Clin Ther* 2007;29(1):49-60.
6. Bodalia B, McDonald CJ, Smith KJ, O'Brien C, Cousens L. A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(2):142-9.
7. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram[®] (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug and Alcohol Dependence* 1999;57:7-22.
8. Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 1994;47 (Suppl. 1):3-7.
9. Desmeules JA. The tramadol option. *Eur J Pain* 2000;4(Suppl A):15-21.
10. Desmeules JA, Piguet V, Collart L, Dayer P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:7-12.
11. Friderichs VE, Felgenhauer F, Jongschaap P, Osterloh G. Pharmacologic studies on analgesia, dependence on and tolerance of tramadol, a potent analgesic drug. *Arzneim Forsch* 1978;28:122-134.
12. Grond S, Meuser T, Zech D, Hennig U, Lehmann KA. Analgesic efficacy and safety of tramadol enantiomers in comparison with the racemate: a randomized, double-blind study with gynaecological patients using intravenous patient-controlled analgesia. *Pain* 1995; 62:313-20.
13. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004 43(13):879-923.

14. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P et coll. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-6.
15. Houmes R-JM, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesthesia and Analgesia* 1992;74:510-14.
16. Jasinski DR, Preston KL, Sullivan JT, Testa M. Abuse potential of oral tramadol. *NIDA Res Monogr Ser* 1993;132:103.
17. Jensen EM and Ginsberg F. Tramadol versus dextropropoxyphene in the treatment of osteoarthritis. *Drug Invest* 1994;8(4):211-18.
18. Lagler F, Helm F, Etzel V, Kiel H. Toxicological study on tramadol, a new analgetic agent. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1978;28:164-72.
19. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46(2):313-40.
20. LLiao S, Hill JF, and Nayak RK. Pharmacokinetics of tramadol following single and multiple oral doses in man. *Pharmaceutical Res* 1992A; 9(Suppl):308.
21. Liao S, Hills J, Stubbs RJ et Nayak RK. The effect of food on the bioavailability of tramadol. *Pharmaceutical Res* 1992B;9(Suppl.):308.
22. Lintz W, Erlacin S, Frankus E, Uragg H. Metabolism von tramadol bei mensch und tier. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 1981;31:1932-43.
23. Lintz W, Barth H, Osterloh G et Schmidt-Böthelt E. Bioavailability of enteral tramadol formulations - 1st Communication: Capsules. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1986;36:1278-83.
24. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicology Letters* 1998;95:63-71.
25. Moore RA et McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997; 69:287-94.
26. Moroz BT, Ignatov YD, Kalinin VI. Use of tramadol hydrochloride in therapeutic operative dentistry: Clinical investigation. *Curr Ther Res* 1991;49:371-5.
27. Ofoegbu O. Report on a clinical trial with tramadol hydrochloride (Tramal) in the prevention of post-operative pain. *Curr Ther Res* 1984;36:436-44.

28. Parr WD, Frankus P, Dengler JH. The metabolism of tramadol by human liver microsomes. *Clin Investig* 1992;70:708-10.
29. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brøsen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60(6):636-44.
30. Prasertsawat PO, Herabutya Y, Chaturachinda K. Obstetric analgesia: Comparison between tramadol, morphine and pethidine. *Curr Ther Res* 1996;40:1022-8.
31. Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drugs and Alcohol Dependence* 1991;27:7-17.
32. Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Safety* 1996 Jul;15(1):8-29.
33. Raffa RB, Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1996;3:249-71.
34. Rauck RL, Ruoff GE, McMillen JI. Comparison of tramadol and acetaminophen with codeine for long-term pain management in elderly patients. *Curr Ther Res* 1994;55(12):1417-31.
35. Rodrigues N, Rodrigues-Pereira E. Tramadol in cancer pain. *Curr Ther Res* 1989;46:1142-8.
36. Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy* 1999;19(1):88-93.
37. Shipton EA. Tramadol - present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000;28(4):363-74.
38. Sunshine A, Olson NZ, Zigelboim I, DeCastro A, Minn FL. Analgesic oral efficacy of tramadol hydrochloride in postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1992;54:740-6.
39. Sunshine A. New clinical experience with tramadol. *Drugs* 1994;47(Suppl. 1):8-18.
40. Tawfik MO, Elborolossy K, Nasr F. Tramadol hydrochloride in the relief of cancer pain. A double blind comparison against sustained release morphine. *Pain* 1990;[A](Suppl.5):S377.
41. Thorne C, Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahoney WF, Bartlett JM, et coll. A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain Res Manag* 2008;13(2):93-102.
42. Vickers MD, O'Flaherty D., Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anesthesia* 1992;47:291-6.

43. Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1995;12:265-71.
44. Organisation mondiale de la santé. Traitement de la douleur cancéreuse : complétée par une analyse des problèmes liés à la mise à disposition des opioïdes. 2^e édition. Genève : OMS; 1996.
45. Wilder-Smith CH, Bettiga A. The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:71-5.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Zytram XL®
Chlorhydrate de tramadol
comprimés à libération contrôlée

Ce dépliant est la troisième partie d'une « monographie de produit » en trois parties, publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Zytram XL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur Zytram XL. Si vous avez des questions au sujet du médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez Zytram XL dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie. La consommation accidentelle de ce médicament par un enfant est une urgence médicale qui peut être fatale. En cas de contact accidentel d'un enfant avec Zytram XL, obtenez immédiatement une aide d'urgence.

Veillez lire ce document avant de commencer à prendre les comprimés Zytram XL. N'oubliez pas que ces renseignements ne remplacent pas les consignes de votre médecin.

QUELS SONT LES RENSEIGNEMENTS LES PLUS IMPORTANTS À CONNAÎTRE AU SUJET DE ZYTRAM XL?

- Ne brisez pas, ne mâchez pas, ne dissolvez pas et n'écrasez pas les comprimés Zytram XL. Si Zytram XL est pris de cette manière, le tramadol sera libéré trop rapidement. Cela peut mener à de graves problèmes respiratoires, qui peuvent être fatals. De graves troubles respiratoires, qui peuvent mettre la vie en danger, peuvent également survenir en cas de surdosage ou si la dose que vous utilisez est trop forte pour vous. Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence si :
 - vous avez de la peine à respirer, ou si votre respiration est lente ou superficielle
 - votre rythme cardiaque est lent
 - vous êtes atteint de somnolence grave
 - votre peau est froide et moite
 - vous vous sentez mal, étourdi, désorienté, ou si vous ne parvenez pas à réfléchir, à marcher ou à parler normalement
 - vous avez une attaque
 - vous avez des hallucinations
- Zytram XL ne doit pas être utilisé pour soulager les douleurs que vous ne ressentez que de temps à autre (« au besoin »).
- Ne donnez jamais du Zytram XL à quelqu'un d'autre, même si cette personne présente les mêmes symptômes que les vôtres. Cela peut lui faire du tort, ou même lui être fatal.

- Si vous (ou l'un des membres de votre famille) avez déjà consommé trop d'alcool, de médicaments ou de drogues illicites, ou si vous présentez une dépendance à ces substances, veuillez l'indiquer à votre médecin.
- Prévenez le vol, l'utilisation abusive ou la surconsommation. Conservez Zytram XL dans un endroit sûr pour le protéger contre le vol.
- Lorsque vous n'utilisez plus Zytram XL, vous devez rapporter les comprimés restants à votre pharmacie, qui les éliminera.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Zytram XL est un comprimé oral qui libère lentement le tramadol (un analgésique opiacé) sur une période de 24 heures pour maîtriser une douleur modérée à moyennement intense que l'on s'attend à voir persister pendant plusieurs jours ou plus.

Ce qu'il fait :

Le tramadol est un remède utilisé pour traiter la douleur modérée à moyennement intense et il devrait procurer un soulagement prolongé de la douleur.

Votre douleur peut augmenter ou diminuer de temps à autre et votre médecin aura peut-être à changer la quantité de tramadol que vous prenez chaque jour (posologie quotidienne).

Quand ne pas l'utiliser :

Zytram XL ne devrait pas être utilisé si :

- votre médecin ne l'a pas prescrit pour vous;
- vous êtes allergique au tramadol, aux opiacés ou à tout autre ingrédient du comprimé (voir **Les ingrédients non médicinaux importants sont**);
- vous consommez de fortes quantités d'alcool ou si vous prenez des quantités excessives d'autres médicaments qui peuvent déprimer la respiration et la conscience;
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines, un inhibiteur de la monoamine oxydase (par exemple, le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline);
- vous souffrez d'une maladie du rein ou du foie.

Zytram XL ne devrait pas être utilisé pour traiter la douleur mineure que l'on peut maîtriser par les analgésiques disponibles (en vente libre).

Les personnes de moins de 18 ans ne devraient pas prendre de comprimés Zytram XL.

L'utilisation des comprimés Zytram XL durant la grossesse n'est pas recommandée. On ignore quels pourraient être les effets du médicament sur le fœtus.

Si vous avez eu des convulsions ou si vous avez une affection qui peut vous faire courir un risque accru de convulsions (épilepsie, traumatisme crânien, troubles métaboliques,

infection du système nerveux central [SNC], sevrage de l'alcool ou d'un médicament), ne prenez pas ce médicament avant d'avoir discuté de vos antécédents avec votre médecin.

Comme d'autres analgésiques, **Zytram XL** peut être toxicomanogène. Informez votre médecin ou votre pharmacien de tout antécédent d'abus de drogues ou de toxicomanie.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de tramadol.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Huile végétale hydrogénée, hypromellose, lactose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium, talc et dioxyde de titane (E171). Les comprimés à 75 mg contiennent également de l'oxyde de fer et de l'AD&C bleu n° 2.

Les formes posologiques sont :

Comprimés à libération contrôlée : 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg. Les comprimés **Zytram XL** à 75 mg sont gris clair, pelliculés, de forme ronde, avec un T sur un côté et l'inscription 75 sur l'autre. Les comprimés **Zytram XL** à 100 mg sont blancs, pelliculés, de forme ronde, avec un T sur un côté et l'inscription 100 sur l'autre. Les comprimés **Zytram XL** 150, 200, 300 et 400 mg sont blancs, lisses sur un côté et ont un T et indiquent la teneur en mg sur l'autre (c.-à-d., T150, T200, T300, T400).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre **Zytram XL**, ne manquez pas de dire à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez présentement ou avez déjà eu d'autres maladies (troubles du foie ou des reins, problèmes abdominaux), si vous êtes enceinte ou prévoyez l'être, si vous allaitez ou si vous prenez d'autres médicaments.

On a signalé des réactions allergiques graves mais rarement mortelles (p. ex., enflure des lèvres et de la gorge et ampoules sur la peau, les lèvres ou dans le cou) chez des patients sous traitement par tramadol. Recherchez des soins médicaux immédiatement.

On a signalé des convulsions à doses thérapeutiques de tramadol et ce risque peut augmenter à des doses dépassant la limite posologique quotidienne supérieure usuelle.

Si vous prévoyez une chirurgie ou si vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale, informez votre médecin du fait que vous prenez **Zytram XL**.

Vous devriez prendre les précautions suivantes pendant que vous prenez les comprimés **Zytram XL** :

- vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez **Zytram XL**, car cela peut augmenter le risque d'éprouver des effets secondaires dangereux;
- vous ne devez pas tenter de conduire un véhicule ou d'effectuer d'autres tâches exigeant une pleine vigilance jusqu'à ce que

vous soyez sûr que la prise de **Zytram XL** ne cause pas de somnolence;

- vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments en vente libre ou d'ordonnance – ils vous diront quoi faire.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec **Zytram XL** sont les suivants :

- l'alcool ou d'autres médicaments sédatifs peuvent augmenter la somnolence causée par le tramadol;
- la carbamazépine peut augmenter le métabolisme du tramadol et en atténuer l'effet analgésique;
- les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les antipsychotiques utilisés en concomitance peuvent abaisser le seuil convulsif;
- les inhibiteurs de la protéase (p. ex., ritonavir) – la coadministration peut augmenter la concentration sanguine du tramadol;
- la digoxine, la warfarine ou les anticoagulants ressemblant à la warfarine – des cas rares de toxicité ont été signalés lorsqu'ils ont été coadministrés avec le tramadol.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les comprimés **Zytram XL** devraient être avalés entiers et ne devraient être ni brisés, ni mâchés, ni dissous, ni écrasés, puisque cela peut mener à la libération rapide et à l'absorption d'une dose excessive de tramadol, ce qui peut vous faire beaucoup de tort.

Il n'est pas recommandé d'administrer **Zytram XL** par voie rectale.

Dose habituelle :

Prenez la dose prescrite par votre médecin. Les comprimés **Zytram XL** devraient être pris régulièrement à 24 heures d'intervalle (avec 4 à 6 oz d'eau) pour prévenir la douleur toute la journée et toute la nuit.

Les comprimés **Zytram XL** peuvent être pris avec ou sans aliment.

Si votre douleur s'aggrave et vous indispose, communiquez avec votre médecin, qui pourra décider qu'il est nécessaire d'ajuster votre posologie quotidienne de **Zytram XL**. **Vous ne devriez pas prendre plus que la dose maximale recommandée de 400 mg de Zytram XL par jour.** Le fait d'excéder cette recommandation peut entraîner une dépression respiratoire (respiration peu profonde et lente), des convulsions, le coma, un arrêt cardiaque et la mort.

Votre dose de **Zytram XL** sera clairement étiquetée sur le flacon de médicament. Assurez-vous de suivre exactement les directives sur l'étiquette; cela est très important. N'augmentez et ne diminuez pas votre dose sans consulter votre médecin. Si votre posologie est changée par votre médecin, assurez-

vous de l'écrire au moment où votre médecin vous appelle ou vous voit, et suivez exactement les nouvelles directives. Réexaminez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin de **Zytram XL**.

Arrêt :

Obtenez de votre médecin des instructions sur la façon d'arrêter ce remède lentement pour éviter des symptômes inconfortables comme ceux-ci : anxiété, transpiration, insomnie, raideurs, douleur, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes des voies respiratoires supérieures, piloérection et, rarement, hallucinations.

Vous ne devriez pas arrêter de prendre **Zytram XL** tout d'un coup si vous en avez pris plus longtemps que quelques jours.

Surdose :

Le signe de surdosage le plus important est une diminution de la respiration (respiration anormalement lente ou faible), ou une somnolence extrême. Si vous prenez accidentellement une surdose de **Zytram XL**, appelez votre médecin ou composez le numéro d'urgence locale ou le centre antipoisons régional immédiatement, même si vous ne vous sentez pas malade.

Dose oubliée :

Il est très important de n'oublier aucune dose. Si vous manquez une dose ou plus, prenez la dose suivante au moment normal et à la quantité normale. Ne prenez pas deux doses en même temps, à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Si vous manquez plusieurs doses de suite, parlez à votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament.

Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances supplémentaires pour ce remède de tout autre médecin – à moins que la responsabilité de votre douleur ait été transférée à un autre médecin.

Si votre douleur augmente, ou si vous éprouvez d'autres problèmes parce que vous prenez **Zytram XL**, communiquez immédiatement avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus communs que vous pourriez éprouver sont les suivants : constipation, étourdissements, somnolence, mal de tête, nausées et vomissements. Un ajustement posologique plus lent, selon un calendrier de 7 jours plutôt que 2, peut être une façon efficace de réduire les effets indésirables. Votre médecin peut prescrire un laxatif et un émoullient fécal pour aider à soulager votre constipation pendant que vous prenez **Zytram XL**. Parlez à votre médecin de ces problèmes s'ils surviennent.

Si vous éprouvez des symptômes liés à une réaction allergique (notamment une éruption cutanée grave ou de l'urticaire), un battement cardiaque rapide, une douleur thoracique, des étourdissements, une enflure des jambes, une tension artérielle faible, un changement de votre état mental, une difficulté à respirer, comme une oppression thoracique, un sifflement, des évanouissements ou un battement cardiaque rapide, ou autres

symptômes graves ou inhabituels, veuillez consulter immédiatement un médecin ou un pharmacien.

On a rarement signalé de la dépendance physique, de l'abus et des réactions de sevrage. Voyez les réactions de sevrage énumérées dans la section **Arrêt** de ce dépliant.

*Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour vous renseigner sur tout effet inattendu pendant que vous prenez **Zytram XL**, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

COMMENT LE CONSERVER

Conserver à température ambiante (15-30 °C). Protéger de la lumière et de toute forme d'humidité, surtout élevée.

Gardez **Zytram XL** dans un endroit sûr pour prévenir le vol et l'utilisation abusive.

N'en donnez à aucune autre personne que celle à qui il a été prescrit, puisque cela peut lui nuire sérieusement.

Gardez **Zytram XL** hors de la portée des enfants. Une surdose accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable présumé associé à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **Signalement en ligne à l'adresse**
www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- **Appel au numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **Remplissez un formulaire de signalement des effets secondaires présumés de Canada Vigilance et :**
 - Envoyez-le par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - Envoyez-le par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Localisateur postal : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes franco de port, les formulaires de signalement de Canada Vigilance et les directives concernant le signalement des effets indésirables se trouvent sur le site Web canadien de MedEffect™, à l'adresse www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez prendre contact avec votre professionnel des soins de santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit aucun conseil médical.

**POUR RECEVOIR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS**

*Ce dépliant a résumé les renseignements importants sur **Zytram XL**. Si vous désirez de plus amples renseignements, parlez à votre médecin et/ou à votre pharmacien.*

Vous pouvez obtenir ce dépliant ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé à :

<http://www.purdue.ca/products>

ou en communiquant avec le fabricant, Purdue Pharma, au :
1-800-387-5349.

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma

® Purdue Pharma est propriétaire de la marque de commerce Zytram XL.

Dernière révision : le 10 décembre 2010