

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

N^oZYTRAM XL[®]

Chlorhydrate de tramadol

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

Norme de Purdue Pharma

Analgésique opioïde

Code ATC : N02AX02

Purdue Pharma
3381 Steeles Avenue East, bureau 310
Toronto (Ontario)
M2H 3S7

Date d'autorisation initiale :
28 septembre 2006

Date de révision :
1^{er} décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274793

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11/2023

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	Error! Bookmark not defined.
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration	9
4.5 Dose omise.....	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières	21
7.1.1 Femmes enceintes	22
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	22
7.1.3 Enfants	22
7.1.4 Personnes âgées	23
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	23
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	23
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	23
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	25

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	25
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	26
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	26
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
9.1 Interactions médicamenteuses graves	27
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	28
9.3 Interactions médicament-comportement	28
9.4 Interactions médicament-médicament	28
9.5 Interactions médicament-aliment	31
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	31
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	31
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	31
10.1 Mode d'action	31
10.2 Pharmacodynamie	32
10.3 Pharmacocinétique	34
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	35
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	37
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
14 ÉTUDES CLINIQUES.....	37
14.1 Études cliniques par indication	37
15 MICROBIOLOGIE	41
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	42
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de ZYTRAM XL chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

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 particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

En général, il faut choisir avec prudence la dose destinée à un patient âgé, en prescrivant habituellement une dose initiale située dans la portion inférieure de la plage posologique, vu la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux dans la population gériatrique (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

ZYTRAM XL est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex., une occlusion intestinale, un rétrécissement), de toute maladie ou de tout trouble qui affecte le transit intestinal (p. ex., un iléus de n'importe quel type);
- chez les patients chez qui un abdomen aigu (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguë) est soupçonné;
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et/ou classe C de Child-Pugh);
- chez les patients souffrant de douleurs légères qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques;
- pour la prise en charge des douleurs périopératoires;
- chez les patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou grave, de syndrome obstructif chronique et

d'état de mal asthmatique;

- chez les patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, 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 système nerveux central (SNC), d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne, d'une tumeur au cerveau et/ou d'un traumatisme crânien;
- chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou dans les quatorze jours suivant un tel traitement);
- chez les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#); [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#));
- chez les patients de moins de 18 ans ayant déjà subi une amygdalectomie ou une adénoïdectomie en raison d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil;
- chez les enfants de moins de 12 ans.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Restrictions concernant l'utilisation – En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage liés à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès avec les préparations d'opioïdes à libération prolongée, ZYTRAM XL doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inefficaces ou non tolérées (p. ex., analgésiques non opioïdes) ou ne procureraient pas autrement un soulagement suffisant de la douleur (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).
- Toxicomanie, abus et mésusage – ZYTRAM XL est un opioïde associé à des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage, lesquels peuvent entraîner une surdose et la mort. Il faut évaluer le risque de chaque patient avant de prescrire ZYTRAM XL, et surveiller régulièrement tous les patients pour détecter l'apparition de ces comportements ou troubles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, Toxicomanie, abus et mésusage](#)). ZYTRAM XL doit être entreposé dans un endroit sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.
- Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : Surdose – Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, pourrait survenir avec l'utilisation des comprimés ZYTRAM XL. Les bébés exposés au médicament *in utero* ou par le lait maternel présentent un risque de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital pendant l'accouchement ou l'allaitement. Il faut surveiller les patients afin de déceler tout signe de dépression respiratoire, surtout au début du traitement par ZYTRAM XL ou après une augmentation de la dose.

Les comprimés ZYTRAM XL doivent être avalés entiers; le fait de couper, de briser, d'écraser, de croquer ou de dissoudre les comprimés ZYTRAM XL peut causer une libération rapide et l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de tramadol (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)). De plus, les patients doivent être informés des dangers associés à la prise d'opioïdes, y compris les surdoses mortelles.

- Exposition accidentelle – L'ingestion accidentelle même d'une seule dose de ZYTRAM XL, surtout par des enfants, peut provoquer une surdose mortelle de tramadol (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#) pour des directives sur la mise au rebut appropriée).
- Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes – L'utilisation prolongée de ZYTRAM XL par la mère pendant la grossesse peut provoquer chez le nouveau-né un syndrome de sevrage des opioïdes pouvant menacer le pronostic vital (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes](#)).
- Interaction avec l'alcool – L'ingestion concomitante d'alcool et de ZYTRAM XL peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues et une surdose potentiellement mortelle de tramadol (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec les dépresseurs du SNC \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Risques liés à l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC – L'utilisation d'opioïdes en concomitance avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec les dépresseurs du SNC \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
 - Réserver l'administration concomitante de ZYTRAM XL et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne sont pas appropriées.
 - S'en tenir aux doses et aux durées minimales nécessaires.
 - Suivre les patients pour déceler les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Toutes les doses d'opioïdes sont associées à un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente avec la dose. Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire ZYTRAM XL, car la probabilité d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur ainsi que du niveau de tolérance du patient. De plus, il faut évaluer régulièrement l'intensité de la douleur pour établir la dose la plus adéquate et déterminer s'il faut poursuivre l'administration de ZYTRAM XL (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Ajustement ou réduction de la dose](#)).
- ZYTRAM XL doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inefficaces ou non tolérées (p. ex., analgésiques non opioïdes) ou ne procureraient pas

autrement un soulagement suffisant de la douleur (p. ex., opioïdes à libération immédiate).

- ZYTRAM XL (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) doit être utilisé avec prudence dans les 12 heures précédant une intervention chirurgicale et dans les 12 à 24 heures suivant l'intervention chirurgicale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires](#)).
- ZYTRAM XL 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 opioïdes 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.

4.2 Posologie 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 de 150 mg.

Les comprimés de 75 mg et 100 mg permettent de plus petites augmentations progressives de la dose et peuvent être utilisés pour le début de la thérapie, l'augmentation ou l'ajustement de la dose.

- **Enfants :** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#)).
- **Adultes :** La dose initiale habituelle de l'adulte est un comprimé de 150 mg par jour. Si on n'obtient pas de soulagement suffisant de la douleur, la posologie doit être augmentée graduellement. La dose quotidienne maximale recommandée est de 400 mg.
- **Personnes âgées :** Une dépression respiratoire est survenue chez des personnes âgées lorsque de fortes doses initiales d'opioïdes ont été administrées à des patients n'ayant pas de tolérance aux opioïdes, ou lorsque des opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres agents ayant des effets supprimeurs sur l'appareil respiratoire. ZYTRAM XL doit être administré à une dose initiale faible, qui sera ensuite augmentée lentement jusqu'à l'obtention d'un effet. Un ajustement posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de 75 ans ou moins qui ne présentent pas de symptômes cliniques d'une insuffisance hépatique ou rénale.

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, il existe un risque accru d'effets indésirables en raison d'une élimination prolongée. Par conséquent, ZYTRAM XL doit être administré avec prudence à la dose efficace la plus faible. Particulièrement dans le cas des comprimés à libération prolongée, il est important de souligner que l'intervalle posologique est fixe (toutes les 24 heures). Comme il n'est pas possible d'ajuster l'intervalle posologique, une dose quotidienne réduite doit être envisagée pour ces groupes de patients (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

- **Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement par le tramadol :** La dose initiale habituelle de ZYTRAM XL pour les patients qui n'ont pas déjà reçu d'analgésiques opioïdes est de 150 mg toutes les 24 heures.
- **Patients recevant présentement d'autres préparations 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.
- **Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique :** La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Une dose initiale de 150 mg par jour est recommandée. L'augmentation posologique devrait se faire avec un suivi minutieux. Particulièrement dans le cas des comprimés à libération prolongée, il est important de souligner que l'intervalle posologique est fixe (toutes les 24 heures). Comme il n'est pas possible d'ajuster l'intervalle posologique, une dose quotidienne réduite doit être envisagée pour ces groupes de patients.

Le tramadol est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et/ou classe c de Child-Pugh, voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Utilisation avec des médicaments non opioïdes :** Si un traitement par un analgésique non opioïde est en cours, il peut être continué. Si le traitement par le non-opioïde est cessé, il faut envisager une augmentation de la dose d'opioïde pour compenser l'effet de l'analgésique non opioïde. ZYTRAM XL peut s'utiliser sans danger avec les doses habituelles d'autres analgésiques non opioïdes.
- **Ajustement posologique :** L'ajustement posologique est la clé du succès avec le traitement par des analgésiques opioïdes. **L'optimisation appropriée des doses en fonction du soulagement de la douleur du patient 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 posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient. Chez les patients à qui l'on administre ZYTRAM XL, il est recommandé d'augmenter lentement la dose, en général à des intervalles de 7 jours, jusqu'à l'obtention d'un soulagement satisfaisant de la douleur pendant 24 heures, avec des effets indésirables acceptables.

- **Ajustement ou réduction de la dose :** Une dépendance physique, avec ou sans dépendance psychologique, a tendance à s'installer avec l'administration prolongée d'opioïdes, y compris de ZYTRAM XL. Des symptômes de sevrage (d'abstinence) peuvent apparaître après un arrêt soudain du traitement, dont les suivants : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, trouble du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements.

Une fois la douleur modérée à intense soulagée, il faut tenter de réduire graduellement la dose d'opioïde. Une réduction de la dose ou un arrêt complet du traitement sont possibles si la maladie ou l'état mental du patient changent. Les patients sous traitement prolongé doivent

être sevrés graduellement du médicament si ce dernier n'est plus nécessaire pour maîtriser la douleur. Chez les patients qui sont traités de façon appropriée par des analgésiques opioïdes et qui sont sevrés graduellement du médicament, ces symptômes sont habituellement légers (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, Symptômes de sevrage](#)). La réduction de la dose doit être menée sous supervision médicale.

Il faut avertir le patient que la réduction de la dose d'opioïde ou l'arrêt du traitement par un opioïde réduisent sa tolérance à ce médicament. Si le traitement doit être repris, le patient doit l'entreprendre à la dose la plus faible puis l'augmenter graduellement pour éviter une surdose.

Les analgésiques opioïdes ne sont que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, la névralgie postzostérienne, 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'administrer des analgésiques opioïdes adéquats à des patients atteints d'un cancer avancé souffrant de certaines de ces formes de douleur, mais il pourrait être nécessaire d'envisager assez tôt d'autres formes de traitement de la douleur.

- **Prise en charge des patients nécessitant des médicaments de secours :** Si des médicaments de secours sont requis 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 à libération immédiate. 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 médicament de secours, la dose quotidienne totale de tramadol ne doit pas excéder 400 mg. Le choix du médicament 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.

4.4 Administration

Les comprimés ZYTRAM XL doivent être avalés entiers et ne devraient être ni coupés, 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

ZYTRAM XL peut se prendre avec ou sans nourriture, avec un verre d'eau.

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

Les restes de la matrice vide du comprimé peuvent apparaître dans les selles ou dans la poche de colostomie.

4.5 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

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 de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC, incluant d'autres opioïdes.

Signes et symptômes : 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, un myosis, de la bradycardie, une leucoencéphalopathie toxique, une leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée, de l'hypotension, des vomissements, un collapsus circulatoire, des crises convulsives et le décès. De plus, des cas d'allongement de l'intervalle QTc ont été signalés pendant une surdose de tramadol.

Traitement : On verra d'abord à établir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies respiratoires et une ventilation contrôlée ou assistée. 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. La naloxone ne jouera pas le rôle d'antagoniste des effets inhibiteurs du tramadol sur le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline. 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. Les crises convulsives peuvent être maîtrisées grâce au diazépam.

L'hémodialyse et l'hémofiltration éliminent peu le tramadol dans le sérum. C'est pourquoi le traitement de l'intoxication aiguë au tramadol par hémodialyse ou hémofiltration seule n'est pas approprié.

L'évacuation du contenu gastrique peut s'avérer utile pour éliminer tout médicament non absorbé.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer immédiatement avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés à libération contrôlée : 75, 100, 150, 200, 300 et 400 mg	Dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2 (75 mg uniquement), huile végétale hydrogénée, hypromellose, lactose, oxyde de fer (75 mg uniquement), polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc

Formes posologiques

- 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 à 150 mg sont blancs, pelliculés, de forme ovale, lisses sur un côté et ont l'inscription T150 sur l'autre.
- 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.
- 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.
- 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.

Conditionnement : ZYTRAM XL est offert en flacons de plastique opaque de 60 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Il faut informer les patients que ZYTRAM XL ne doit être donné à aucune autre personne que celle à qui il a été prescrit, car un tel usage inapproprié peut avoir de graves conséquences médicales, y compris la mort. ZYTRAM XL doit être entreposé dans un endroit sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

ZYTRAM XL ne doit être prescrit que par des professionnels de la santé qui ont une bonne connaissance de l'administration continue d'opioïdes puissants, de la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour traiter la douleur, et de la détection et de la prise en charge de la dépression respiratoire, notamment de l'utilisation d'antagonistes des opioïdes.

ZYTRAM XL (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) doit être avalé entier et ne doit être ni coupé, ni mâché, ni dissous, ni écrasé. La prise de comprimés coupés, brisés, mâchés, dissous ou écrasés peut entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de tramadol.

Les patients doivent être avertis de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent ZYTRAM XL, car ils courent un risque accru d'effets indésirables dangereux, y compris de mort.

Une hyperalgésie qui ne répond pas à une augmentation subséquente de la dose de tramadol peut survenir lors de l'administration de doses particulièrement élevées. Une réduction de la dose de tramadol ou un changement d'opioïde peut être nécessaire.

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 principalement donner une attention au maintien d'une ventilation suffisante ainsi qu'un traitement de soutien général (voir [5 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.

Toxicomanie, abus et mésusage

Comme tous les opioïdes, ZYTRAM XL est un médicament à potentiel d'abus et de mésusage, ce qui peut entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, ZYTRAM XL doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Il faut évaluer les risques cliniques d'abus ou de toxicomanie liés aux opioïdes chez les patients avant de leur prescrire des opioïdes. On doit surveiller régulièrement les signes de mésusage ou d'abus chez tous les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes, tels que ZYTRAM XL, doivent être utilisés avec une attention particulière chez les patients ayant des antécédents de consommation abusive d'alcool et de drogues illicites/médicaments sur ordonnance, ou des antécédents de troubles de santé mentale, notamment la dépression majeure et l'anxiété. Toutefois, les préoccupations concernant l'abus, la toxicomanie et le détournement ne devraient pas empêcher une prise en charge appropriée de la douleur.

ZYTRAM XL est destiné à une utilisation par voie orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être mâchés ni écrasés. L'abus de formes pharmaceutiques orales est susceptible de causer des effets indésirables graves, y compris la mort. En cas d'abus par voie parentérale, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé, surtout le talc, entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques pouvant également être mortels.

En ce qui concerne la prescription d'opioïdes, il faut promouvoir des pratiques adéquates qui soupèsent les incertitudes entre les bienfaits et les risques liés à ces médicaments, en fonction des besoins propres à chaque patient.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune donnée sur la cancérogenèse et la mutagenèse n'est disponible chez l'humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil cardiovasculaire

Hypotension : L'administration de tramadol peut entraîner une grave hypotension chez les patients dont la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse du volume sanguin ou par l'administration concomitante de médicaments comme les phénothiazines et autres tranquillisants, les sédatifs/hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Il faut surveiller ces patients afin de déceler les signes d'hypotension après l'instauration du traitement par ZYTRAM XL ou l'ajustement de la dose.

L'utilisation de ZYTRAM XL chez les patients en choc circulatoire doit être évitée, car elle risque de provoquer une vasodilatation pouvant réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Allongement de l'intervalle QTc : L'effet du tramadol sur l'intervalle QT/QTc a été évalué au cours d'une étude croisée à 4 permutations, à doses multiples, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo et agent actif, évaluant l'ECG chez des sujets en santé (n = 62). L'étude consistait à administrer

du tramadol à une dose supérieure à la dose 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 de 150 mg toutes les 6 heures (600 mg/jour) les jours 1 à 3, avec une dose unique de 150 mg le jour 4. La variation moyenne maximale ajustée en fonction du placebo de l'intervalle QTcF relativement à la valeur initiale a été de 5,5 ms (IC à 90 % : 3,2 à 7,8) dans le groupe de traitement à 400 mg/jour et de 6,5 ms (IC à 90 % : 4,1 à 8,8) dans le groupe de traitement à 600 mg/jour et est survenue au point d'analyse de 8 heures dans les deux cas (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque](#)). Dans les deux groupes de traitement, l'allongement de l'intervalle QT se trouvait à l'intérieur du seuil de 10 ms. 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 commercialisation, Autres expériences indésirables déjà signalées au cours d'essais cliniques ou rapports de post-commercialisation du tramadol](#); [9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments qui allongent l'intervalle QTc](#) et [5 SURDOSAGE](#)).

De nombreux médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc sont soupçonnés d'augmenter le risque de torsade de pointe. La torsade de pointe est une tachyarythmie ventriculaire polymorphique. Généralement, le risque de torsade de pointe augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc produit par le médicament. La torsade de pointe peut être asymptomatique ou se manifester sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de crises convulsives. Si elle persiste, la torsade de pointe peut évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la mort subite d'origine cardiaque.

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

Les facteurs de risque de torsade de pointe dans la population générale comprennent les suivants, sans s'y limiter :

- sexe féminin;
- âge de 65 ans ou plus;
- allongement de l'intervalle QT/QTc au départ;
- présence de variantes génétiques pathologiques touchant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, particulièrement le syndrome du QT long congénital;
- antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque 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 rétablissement récent du rythme cardiaque à la suite 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;
- 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 conséquences 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 renseignements pertinents quant à l'utilisation de ces médicaments.

Dépendance et tolérance

Comme avec les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée de ZYTRAM XL, et il existe un risque d'apparition d'une dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance reflètent la neuroadaptation des récepteurs opiacés à l'exposition prolongée à un opiacé, et sont séparées et distinctes de l'abus et de la toxicomanie. La tolérance et la dépendance physique peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée des opioïdes, et ne sont pas en elles-mêmes une preuve d'un trouble de toxicomanie ou d'abus.

En outre, l'abus d'opioïdes peut survenir en l'absence de véritable toxicomanie et est caractérisé par le mésusage à des fins non médicales.

Symptômes de sevrage : Chez les patients recevant un traitement prolongé, il faut réduire graduellement la dose du médicament si ce dernier n'est plus nécessaire pour maîtriser la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent survenir après un arrêt soudain du traitement ou l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Les symptômes qui peuvent être associés à un sevrage soudain d'un analgésique opioïde sont notamment les suivants : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, trouble du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Ajustement ou réduction de la dose](#)).

Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes : L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut provoquer des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez les adultes, peut mettre la vie en danger.

Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un horaire de sommeil anormal, des pleurs aigus, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal des opioïdes varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, du moment où la mère l'a utilisé la dernière fois et de la quantité qu'elle avait alors prise, ainsi que de la vitesse d'élimination du médicament par le nouveau-né.

ZYTRAM XL est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme : ZYTRAM XL est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation appropriée 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 nécessitant une analgésie opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme sont exposés à un risque accru de dépendance à ZYTRAM XL; une prudence et une attention extrêmes s'imposent pour réduire le risque.

Études de dissolution *in vitro* de l'interaction avec l'alcool : Des concentrations accrues d'alcool dans un 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ZYTRAM XL peut altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour l'exécution de certaines tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines. Les patients doivent en être avertis comme il se doit. Les patients doivent également être avertis des effets combinés du tramadol pris avec d'autres déprimeurs du SNC, notamment d'autres opioïdes, des phénothiazines, des sédatifs/hypnotiques et l'alcool.

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Système endocrinien et métabolisme

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec les opioïdes, plus souvent après leur utilisation pendant plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des symptômes et signes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et hypotension. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, effectuer des épreuves diagnostiques de confirmation le plus tôt possible. Si une insuffisance surrénalienne est diagnostiquée, traiter par des doses physiologiques de remplacement de corticostéroïdes. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre la corticothérapie jusqu'à ce qu'elle soit restaurée. D'autres opioïdes peuvent être essayés, car certains rapports indiquent que l'insuffisance surrénalienne n'est pas réapparue lorsqu'un opioïde différent a été utilisé. Les renseignements connus ne font ressortir aucun opioïde en particulier qui serait plus susceptible d'être associé à une insuffisance surrénalienne.

Appareil digestif

Il est démontré que le tramadol et les autres opioïdes semblables au tramadol réduisent la motilité intestinale. Le tramadol peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique de l'état des patients souffrant de troubles gastro-intestinaux aigus (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) et est également contre-indiqué chez les patients atteints d'iléus paralytique, d'appendicite et de pancréatite. Les opioïdes peuvent causer un spasme du sphincter d'Oddi. On doit surveiller les patients atteints d'une maladie des voies biliaires afin de déceler toute aggravation des symptômes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Nausées et vomissements](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et 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 (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique](#)).

Système immunitaire

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, à savoir prurit, urticaire, bronchospasme et angio-œdème. Les patients qui ont des antécédents de réactions anaphylactoïdes à la codéine ou à d'autres opioïdes peuvent courir un risque accru et ne doivent donc pas prendre de tramadol (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Système nerveux

Interactions avec les déprimeurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : ZYTRAM XL doit

être utilisé avec prudence et à des doses réduites pendant l'administration concomitante d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, de sédatifs/hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, de gabapentinoïdes, de baclofène, d'antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter.

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines accroît le risque de mortalité liée aux médicaments par rapport à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. Compte tenu des propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque comparable si d'autres dépresseurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des analgésiques opioïdes (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[SNC\] \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)). Si la décision prise est celle d'utiliser une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, prescrire les plus faibles doses efficaces et des durées d'utilisation concomitante aussi courtes que possible. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde, et l'augmenter selon la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde, et l'augmenter selon la réponse clinique. Suivre les patients de près afin de déceler les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Informez les patients et les fournisseurs de soins des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque ZYTRAM XL est utilisé avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Avertir les patients qu'ils ne doivent pas conduire ni faire fonctionner de la machinerie lourde avant que les effets de l'utilisation concomitante de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC soient déterminés. Évaluer le risque de troubles de l'utilisation de substances, y compris d'abus et de mésusage d'opioïdes, chez les patients et mettre ces derniers en garde contre le risque de surdose et de mort associé à l'utilisation d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[SNC\] \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).

ZYTRAM XL ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car le risque d'effets indésirables dangereux, y compris de mort, serait alors accru (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), [Sédation](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[SNC\] \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).

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

Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique : La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est un trouble potentiellement mortel ayant été signalé avec le chlorhydrate de tramadol, y compris ZYTRAM XL, surtout pendant son utilisation concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques](#)).

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

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

Si le traitement concomitant par ZYTRAM XL et d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, une observation étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de la mise en route du traitement et des augmentations de la dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques](#)). En cas de toxicité sérotoninergique soupçonnée, il faut envisager l'abandon des agents sérotoninergiques.

Hyperalgésie induite par les opioïdes : L'hyperalgésie liée aux opioïdes consiste en une augmentation paradoxale de la perception de la douleur qui se manifeste au cours d'un traitement par un opioïde, malgré une exposition stable ou accrue à cette substance. Cette réaction diffère de la tolérance, laquelle requiert des doses d'opioïde plus élevées pour obtenir le même effet analgésique ou traiter une douleur récurrente. D'un point de vue clinique, l'hyperalgésie liée aux opioïdes peut être associée à la prise de doses élevées d'un opioïde, à un traitement prolongé par les opioïdes et à l'administration peropératoire d'opioïdes. L'hyperalgésie induite par les opioïdes peut se manifester par une augmentation inexplicée de la douleur, une douleur plus diffuse que la douleur initiale ou encore par une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore (allodynie) en l'absence de progression d'une maladie. En cas d'hyperalgésie induite par les opioïdes soupçonnée, on doit réduire la dose d'opioïde ou la diminuer graduellement, si possible. Il est raisonnable d'envisager de faire une rotation des opioïdes ou de recourir à des médicaments non opioïdes pour soulager la douleur. Il n'existe actuellement aucun traitement bien établi contre l'hyperalgésie induite par les opioïdes.

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs du tramadol sur le système respiratoire, et sa capacité d'accroître la pression du liquide céphalorachidien, peuvent augmenter de beaucoup en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée par suite d'un traumatisme. Les analgésiques opioïdes, y compris le tramadol, peuvent entraîner une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique du traumatisme crânien. Le tramadol ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent un traumatisme crânien (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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) ou inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN);
- antidépresseurs tricycliques (ATC) et autres composés tricycliques (p. ex., cyclobenzaprine, prométhazine, mirtazapine);
- opioïdes.

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

- IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#));
- neuroleptiques;
- autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif.

Le risque de crises convulsives 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). Les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou ceux susceptibles de faire des crises convulsives ne doivent être traités par le tramadol qu'en présence de raisons impérieuses. Chez de tels patients, le tramadol ne doit être utilisé qu'avec une prudence extrême. L'administration de naloxone en cas de surdosage de tramadol peut accroître le risque de crises convulsives.

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Une fiche de renseignements destinés aux patients doit être fournie au patient avec les comprimés ZYTRAM XL.

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

1. 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 mortelles.
2. ZYTRAM XL contient du tramadol, un médicament analgésique opioïde.
3. 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. ZYTRAM XL doit être avalé entier (il ne faut pas le couper, le briser, le mâcher, le dissoudre ou l'écraser), en raison du risque de surdose mortelle de tramadol.
4. Les patients doivent 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.
5. ZYTRAM XL ne doit pas être combiné avec une consommation d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner de graves lésions ou la mort.
6. 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 opioïdes peuvent courir un risque accru et ne doivent donc pas prendre de tramadol.
7. ZYTRAM XL peut augmenter le risque de crises convulsives, particulièrement lorsqu'il est pris à des doses supérieures à la plage posologique recommandée ou en association avec des ISRS, des antidépresseurs tricycliques et d'autres composés tricycliques ou d'autres opioïdes.
8. ZYTRAM XL peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique lorsqu'il est pris avec des médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS, les IRSN et les triptans) ou des médicaments qui réduisent significativement la clairance métabolique du tramadol.
9. Si les patients associent ou prévoient associer d'autres médicaments à ZYTRAM XL, ils doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien.
10. Si les patients sont traités par ZYTRAM XL et qu'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. Si les symptômes s'aggravent, ils doivent consulter leur médecin sans tarder.
12. 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 (p. ex., 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. ZYTRAM XL est un médicament à potentiel d'abus et de mésusage. Il faut protéger le médicament du vol ou du mésusage.
14. 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 aptes à 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.
16. On doit informer les patients que les restes de la matrice vide du comprimé risquent de passer dans les selles ou d'être éliminés par leur colostomie, et que cela ne devrait pas les préoccuper puisque le médicament analgésique, c'est-à-dire le tramadol, a déjà été libéré.

Considérations périopératoires

ZYTRAM XL est contre-indiqué pour soulager les douleurs périopératoires. ZYTRAM XL n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration avant l'intervention chirurgicale pour la prise en charge des douleurs postopératoires).

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 et jusqu'à ce qu'ils soient ambulatoires et que leur fonction gastro-intestinale soit normale. Par la suite, si le traitement par ZYTRAM XL doit être poursuivi après le rétablissement du patient des suites de 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.

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

Il a été démontré que le tramadol et les autres opioïdes semblables au tramadol diminuent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, spécialement après une chirurgie intra-abdominale sous analgésie opioïde. On doit prendre la précaution de surveiller la baisse de motilité intestinale chez les patients recevant du tramadol après une intervention chirurgicale. On doit instaurer un traitement de soutien standard.

ZYTRAM XL ne doit être utilisé dans la période postopératoire initiale (de 12 à 24 heures après l'intervention) que si le patient est ambulatoire et a une fonction gastro-intestinale normale.

Fonction 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 (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)

- **Fertilité**

L'administration prolongée d'opioïdes peut être associée à une infertilité (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Déficit androgénique](#)).

- **Fonction**

L'administration prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido ou un dysfonctionnement érectile (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Déficit androgénique](#)).

Appareil respiratoire

Dépression respiratoire : On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, associée à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées. La dépression respiratoire causée par l'utilisation des opioïdes, si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, pourrait entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes des opioïdes. Le tramadol doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant d'une dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Bien qu'une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir à tout moment pendant l'utilisation de ZYTRAM XL, le risque est maximal au début du traitement ou après une augmentation de la dose. Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler tout signe de dépression respiratoire au début du traitement par ZYTRAM XL et après une augmentation de la dose. Les patients âgés, cachectiques ou affaiblis sont plus sujets à une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital, parce qu'ils sont plus susceptibles de présenter une altération de la pharmacocinétique ou de la clairance comparativement à des patients plus jeunes et en meilleure santé.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, une dose et une adaptation posologique appropriées de ZYTRAM XL sont essentielles. Une surestimation de la dose de ZYTRAM XL chez les patients qui prenaient auparavant un autre opioïde peut entraîner une surdose mortelle dès la première dose. Chez ces patients, l'emploi d'analgésiques non opioïdes doit être envisagé, si cela est envisageable (voir [7.1 Populations particulières, Groupes exposés à un risque particulier](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Ajustement posologique](#)).

Métabolisme ultra-rapide du cytochrome P450 (CYP2D6) : Certains patients sont des métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6. Chez ces patients, le tramadol se transforme plus vite en son métabolite opioïde plus puissant, le O-desméthyltramadol (M1). Cette conversion rapide pourrait causer plus d'effets indésirables que prévu avec les opioïdes, dont une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). La

prévalence de ce phénotype de CYP2D6 varie grandement dans la population (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), [Populations particulières et états pathologiques](#), [Origine ethnique](#)).

Utilisation chez les patients atteints d'une pneumopathie chronique : Surveiller les signes de dépression respiratoire chez les patients qui sont atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique importante ou de cœur pulmonaire, et chez ceux qui ont une réserve respiratoire substantiellement réduite ou qui souffrent d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une dépression respiratoire préexistante, surtout lorsque le traitement par ZYTRAM XL est instauré ou intensifié, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de ZYTRAM XL pourraient réduire la pulsion respiratoire au point d'entraîner l'apnée. Chez ces patients, l'emploi d'analgésiques non opioïdes doit être envisagé, si possible. L'utilisation de ZYTRAM XL est contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou grave, de syndrome obstructif chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Apnée du sommeil : Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels que des syndromes d'apnées du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris l'hypoxie du sommeil). Les opioïdes entraînent une augmentation proportionnelle à la dose du risque d'ACS. Il faut évaluer régulièrement les patients pour détecter la survenue d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante. Chez ces patients, il faut envisager de réduire la dose totale des opioïdes ou, au besoin, d'abandonner le traitement par les opioïdes, en utilisant les pratiques exemplaires de réduction des doses d'opioïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Dépendance et tolérance](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Ajustement ou réduction de la dose](#)).

Enfants – Utilisation post-opératoire chez les enfants : Selon la littérature, l'administration de tramadol chez des enfants après une amygdalectomie ou une adénoïdectomie en raison d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil a entraîné des effets indésirables rares, mais menaçant le pronostic vital, et le tramadol ne doit pas être utilisé dans un tel contexte (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1 Populations particulières

Groupes exposés à un risque particulier : Le tramadol doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents de consommation abusive d'alcool et de médicaments/drogues, et à une dose réduite aux patients âgés ou affaiblis, aux patients dont la fonction hépatique est réduite ou qui sont atteints d'insuffisance rénale sévère, ainsi qu'aux patients atteints d'un dysfonctionnement pulmonaire grave, de la maladie d'Addison, de troubles des voies biliaires, d'hypotension accompagnée d'hypovolémie, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou d'un rétrécissement de l'urètre.

L'administration d'analgésiques opioïdes, y compris le tramadol, peut masquer la présence ou l'évolution clinique d'affections abdominales aiguës.

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

Patients atteints d'insuffisance rénale : ZYTRAM XL est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#), [Populations particulières et états pathologiques](#), [Insuffisance rénale](#)).

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude n'a été réalisée chez l'être humain. ZYTRAM XL traverse la barrière placentaire et est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut provoquer des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez les adultes, peut mettre la vie en danger (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes](#) et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#)).

Des cas de crises convulsives néonatales, de syndrome de sevrage néonatal, de mort fœtale et de mortinaissance ont été signalés après la commercialisation de produits à base de chlorhydrate de tramadol à libération immédiate.

ZYTRAM XL est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

Comme les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, ZYTRAM XL est contre-indiqué durant le travail, l'accouchement et la période d'allaitement. Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital peut survenir chez le nourrisson si des opioïdes sont administrés à la mère. La naloxone, un médicament qui neutralise les effets des opioïdes, doit être facilement accessible si ZYTRAM XL est utilisé dans cette population.

Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 100 mg de tramadol, l'excrétion cumulative dans le lait maternel au cours des 16 heures suivantes a été de 100 µg de tramadol (0,1 % de la dose reçue par la mère) et de 27 µg de M1.

Certaines femmes traitées par le tramadol ont un métabolisme ultra-rapide du CYP2D6, de sorte que le M1 pourrait atteindre des taux sériques dangereusement plus élevés que prévu et être transmis à leurs nourrissons par le lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de tramadol par les mères peut entraîner des réactions indésirables graves, y compris la mort des bébés nourris au sein (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, Métabolisme ultra-rapide du cytochrome P450 \[CYP2D6\]](#)).

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.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de ZYTRAM XL chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

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 grave sont exposés à un risque accru de problèmes respiratoires graves; l'utilisation de ZYTRAM XL n'est pas recommandée chez ces patients.

7.1.4 Personnes âgées

En général, il faut choisir avec prudence la dose destinée à un patient âgé, en prescrivant habituellement une dose initiale située dans la portion inférieure de la plage posologique et en l'augmentant lentement, vu la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux 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 (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de ZYTRAM XL sont semblables à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent un prolongement des effets pharmacologiques de la classe de médicaments. Les principaux dangers associés aux opioïdes sont une dépression du système respiratoire et du SNC et, dans une moindre mesure, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

Le programme de développement de pré-commercialisation portait sur l'administration de ZYTRAM XL à un total de 1 213 participants dans sept essais cliniques randomisés, contrôlés et 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 2](#) 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 de ZYTRAM XL sont les suivants : constipation, étourdissements, céphalées, nausées, somnolence et vomissements. Ce sont des effets secondaires communs associés à d'autres médicaments ayant une activité opioïde 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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 2 – Rapports d'événements indésirables au cours des essais cliniques sur ZYTRAM XL (≥ 1 %)

	Nombre de patients	% de patients n = 1 213
Organisme entier		
Céphalées	132	10,9
Asthénie	93	7,7
Hyperhidrose	69	5,7
Douleur	26	2,1
Troubles du système nerveux central	214	17,6
Étourdissements	191	15,7
Somnolence	12	1
Dépression	24	2
Insomnie	13	1,1
Tremblements	24	2
Vasodilatation		
Affections gastro-intestinales	274	22,6
Constipation	357	29,4
Nausées	135	11,1
Vomissements	54	4,5
Diarrhée	30	2,5
Douleur abdominale	42	3,5
Anorexie	61	5
Sécheresse buccale	49	4
Dyspepsie	15	1,2
Flatulence		
Affections respiratoires	11	1
Toux accrue	17	1,4
Pharyngite		
Affections de la peau et des annexes cutanées	27	2,2
Prurit		

Sédation : La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, surtout chez les personnes n'ayant jamais reçu d'opioïdes. La sédation survient aussi en partie parce que les patients se remettent souvent d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart

des patients deviennent tolérants aux effets sédatifs des opioïdes en l'espace de trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas grave, n'ont besoin d'aucun traitement à part se faire rassurer. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, il faut réduire la dose de l'opioïde et chercher d'autres causes. L'administration concomitante d'un dépresseur du SNC, un dysfonctionnement hépatique ou rénal, des métastases cérébrales, une hypercalcémie et une insuffisance respiratoire sont parmi les causes possibles. Si la dose doit être réduite, elle peut être augmentée de nouveau avec soin trois ou quatre jours plus tard s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être dus à une hypotension orthostatique, surtout chez les patients âgés ou affaiblis, et s'atténuent si les patients s'allongent.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet indésirable courant au début d'un traitement par des analgésiques opioïdes et s'expliqueraient vraisemblablement par une activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, une stimulation de l'appareil vestibulaire et une vidange gastrique différée. La prévalence des nausées diminue après un traitement continu par des analgésiques opioïdes. Lorsqu'un traitement par un opioïde est instauré pour des douleurs chroniques, la prescription systématique d'un antiémétique est à envisager. Chez les patients atteints de cancer, l'évaluation des nausées doit englober des causes telles que : constipation, occlusion intestinale, urémie, hypercalcémie, hépatomégalie, envahissement tumoral du plexus solaire et utilisation concomitante de médicaments ayant des propriétés émétisantes. Les nausées persistantes réfractaires à une réduction de dose peuvent être dues à une stase gastrique induite par les opioïdes et s'accompagner d'autres symptômes tels que : anorexie, satiété précoce, vomissements et lourdeur abdominale. Ces symptômes répondent au traitement prolongé par des agents procinétiques qui stimulent la motilité gastro-intestinale.

Constipation : La quasi-totalité des patients qui prennent des opioïdes régulièrement deviennent constipés. Chez certains, surtout chez ceux qui sont âgés ou alités, un fécalome peut s'ensuivre. Il est essentiel d'informer les patients à cet égard et d'instaurer un schéma approprié de prise en charge des intestins au début d'un traitement de longue durée par des opioïdes. Il faut utiliser, au besoin, des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et d'autres mesures adéquates. Comme un fécalome peut se manifester par une fausse diarrhée, la présence d'une constipation est à exclure chez les patients sous opioïdes avant qu'un traitement pour la diarrhée soit entrepris.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

L'emploi prolongé de tramadol a entraîné un syndrome de sevrage néonatal des opioïdes.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables énumérés ci-dessous s'observent moins souvent avec les opioïdes analgésiques et comprennent ceux qui ont été signalés pendant les essais cliniques sur ZYTRAM XL, qu'ils soient liés ou non au tramadol.

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

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

Affections gastro-intestinales : baisse de la motilité gastrique, ballonnement, diverticulite, éructation, gastrite, gastro-entérite, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie rectale, hoquet, laryngite, méléna, pancréatite, perte de poids, selles anormales, trouble rectal, syndrome du côlon irritable, soif, trouble de la langue.

Affections endocriniennes : baisse de libido, éjaculation anormale, impuissance.

Affections hémolytiques et du système lymphatique : anémie hémolytique, test anormal de la fonction hépatique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : augmentation des enzymes hépatiques, hausse du taux de phosphatase alcaline, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipémie et œdème périphérique. Des cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients diabétiques et non diabétiques prenant du tramadol.

Affections musculosquelettiques : arthrite, arthrose, bursite, crampes, douleur musculaire, épanchement dans le genou, fatigue, faiblesse musculaire, fracture pathologique, goutte, myalgie, myopathie, trouble articulaire, trouble des tendons.

Affections du système nerveux : amnésie, anosmie ou hyposmie, anxiété, apathie, ataxie, coordination anormale, dépersonnalisation, état confusionnel, hallucinations, humeur euphorique, hyperesthésie, hypertonie, labilité affective, malaise, myoclonie, nervosité, paresthésie, pensées anormales, rêves anormaux, syndrome du canal carpien, vertiges, syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

Affections respiratoires : asthme, bronchospasme, dyspnée, épistaxis, hémoptysie, hyperventilation, pneumonie, rhinite, sinusite, trouble respiratoire.

Affections de la peau : acné, bouffées de chaleur, chair de poule, dermatite, eczéma, éruptions cutanées, herpès simplex, herpès zoster, kyste sébacé, peau sèche, purpura.

Sens : acouphène, amblyopie, blépharite, cellulite, conjonctivite, diminution de l'acuité visuelle, dysfonction des trompes d'Eustache, douleur oculaire, bouche douloureuse, mauvaise haleine, otite moyenne, perversion du goût, trouble de l'armement, sécheresse oculaire, trouble dentaire.

Troubles génito-urinaires : 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.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

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 %), azote uréique sanguin (4 %), potassium (2 %), sodium (1 %), bilirubine (0,4 %), basophiles (0,4 %), éosinophiles (0,4 %), lymphocytes (3 %), monocytes (3 %), neutrophiles (1 %), LDH (4 %), érythrocytes (3 %), plaquettes (2 %), leucocytes (2 %), glucose (0,4 %), triglycérides (1 %) et TSH (0,4 %).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été observés après la mise en marché du tramadol. Comme ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence d'une façon fiable ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament.

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne liée à la prise d'opioïdes ont été signalés, la plupart du temps à la suite d'un usage de plus d'un mois (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Insuffisance surrénalienne](#)).

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut modifier l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, ce qui entraîne un déficit androgénique se manifestant par une faible libido, l'impuissance, la dysfonction érectile, l'aménorrhée ou l'infertilité. Le rôle étiologique des opioïdes dans le syndrome clinique de l'hypogonadisme est inconnu, car les différents facteurs de stress médicaux, physiques, liés au mode de vie et psychologiques qui peuvent influencer sur les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été contrôlés adéquatement dans les études effectuées jusqu'à maintenant. Les patients présentant des symptômes de déficit androgénique doivent subir des épreuves de laboratoire.

Syndrome sérotoninergique : Des cas de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, ont été signalés durant l'utilisation concomitante d'autres agents sérotoninergiques, tels que les ISRS et les IMAO.

Hallucinations : La fréquence des cas d'hallucinations visuelles et auditives signalés aux doses thérapeutiques de tramadol, après la commercialisation du produit, était plus élevée chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes. Ces résultats sont cohérents avec des facteurs de risque potentiels, comme la polypharmacie, l'insuffisance rénale et hépatique et les maladies concomitantes, qui sont plus courants chez les patients âgés.

Autres expériences indésirables déjà signalées au cours d'essais cliniques ou rapports de post-commercialisation du 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, troubles cognitifs, crises convulsives, syncope, hyperalgésie, baisse d'activité, pharmacodépendance, sevrage du médicament (notamment agitation, anxiété, symptômes gastro-intestinaux, hyperkinésie, insomnie, nervosité, tremblements), hypotension, troubles de miction, hyperactivité psychomotrice, dépression respiratoire, hoquet et trouble sensoriel.

Des cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients non diabétiques prenant du tramadol, ainsi que chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants, dont le diabète, l'âge avancé et l'insuffisance rénale. La prudence est de mise lorsqu'on prescrit le tramadol à des patients diabétiques. Il pourrait être approprié d'augmenter la fréquence des contrôles glycémiques.

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.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, de fibrillation ventriculaire et de tachycardie ventriculaire ont été signalés pendant l'utilisation du tramadol après sa commercialisation.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Les risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peuvent comprendre une

sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

- Ne pas utiliser ZYTRAM XL chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours suivant un tel traitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase \(IMAO\)](#)).
- L'ingestion concomitante d'alcool et de ZYTRAM XL peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues et une surdose potentiellement mortelle de tramadol (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec les dépresseurs du SNC \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

D'après les études *in vitro*, il est peu probable que le tramadol inhibe le métabolisme d'autres médicaments transformés par le CYP3A4, 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 avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) [y compris les benzodiazépines et l'alcool]

En raison de l'effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex., autres opioïdes, sédatifs, gabapentinoïdes tels que la prégabaline, le baclofène, hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, myorelaxants, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêtabloquants accroît le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de mort. Réserver l'administration concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne sont pas appropriées. S'en tenir aux doses et aux durées minimales nécessaires. Suivre les patients de près afin de déceler tout signe de dépression respiratoire et de sédation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec les dépresseurs du SNC \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#) et [Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)). ZYTRAM XL ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car le risque d'effets indésirables dangereux pourrait alors être accru.

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés ci-dessous 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 (c.-à-d. ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. ZYTRAM XL est contre-indiqué chez les patients qui prennent des IMAO ou qui en ont pris au cours des 14 jours précédents (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Risque de crises convulsives](#)).

Médicaments qui abaissent le seuil convulsif : Le tramadol peut augmenter le potentiel, pour les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques (ATC), les antipsychotiques et autres médicaments abaissant le seuil convulsif (c.-à-d., le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol), à causer des crises convulsives (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Risque de crises convulsives](#)).

Agents sérotoninergiques : Un syndrome sérotoninergique risquant de mettre la vie en danger peut survenir avec l'utilisation de produits à base de tramadol, y compris ZYTRAM XL, particulièrement avec la co-administration de médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques (ATC), les IMAO, les triptans, le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO réversible et non sélectif), le lithium ou le millepertuis, et des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les IMAO) ainsi que des médicaments qui peuvent altérer le métabolisme du tramadol (inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4). Si un traitement concomitant avec ZYTRAM XL et un médicament influençant le système de neurotransmission sérotoninergique est nécessaire sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller le patient de près, particulièrement au début du traitement et lors d'augmentations de la dose.

Dépresseurs du SNC : L'administration concomitante de tramadol et d'autres médicaments à action centrale, notamment l'alcool, les analgésiques à action centrale, les opioïdes et les psychotropes, peut potentialiser les effets des dépresseurs du SNC ou aggraver les effets indésirables du tramadol.

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 et de carbamazépine n'est pas recommandée.

Quinidine : Le tramadol est métabolisé en M1 par l'isoenzyme 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 dans 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, peut affecter le métabolisme du tramadol, menant à une exposition altérée du tramadol.

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4, comme la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine et l'amitriptyline (qui sont des inhibiteurs du CYP2D6) ainsi que le kétoconazole et l'érythromycine (qui sont des inhibiteurs du CYP3A4), peut réduire la clairance métabolique du tramadol, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables graves incluant les crises convulsives, le syndrome sérotoninergique et l'allongement de l'intervalle QTc, pouvant entraîner des arythmies cardiaques.

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc : L'emploi concomitant de ZYTRAM XL et de médicaments qui allongent l'intervalle QTc doit être évité. Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc ou à une torsade de pointe comprennent les exemples dans la liste ci-dessous. Les classes chimiques/pharmacologiques sont indiquées lorsque certains membres de la classe, bien que pas nécessairement tous, contribuent à l'allongement de l'intervalle QTc ou à la torsade de pointe :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procainamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone);
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques ou 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 3 de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex., ondansétron);
- inhibiteurs de tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, ceritinib, vandetanib);
- trioxyde d'arsenic;
- inhibiteur des histones désacétylases (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs β 2 adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments qui ont un effet sur les électrolytes : L'utilisation de ZYTRAM XL en concomitance avec des médicaments qui peuvent réduire les taux d'électrolytes doit être évitée dans la mesure du possible. Voici certains médicaments qui peuvent réduire les taux d'électrolytes :

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

La précédente liste de médicaments pouvant exercer une interaction n'est pas exhaustive. Il faut consulter les sources d'information récentes pour connaître les nouveaux médicaments approuvés qui allongent l'intervalle QTc ou diminuent les taux d'électrolytes, ainsi que les médicaments plus anciens dont ces effets ont été récemment établis (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil](#)

[cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QTc; 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Autres expériences indésirables déjà signalées au cours d'essais cliniques ou rapports de post-commercialisation du tramadol](#) et [10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque](#)).

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 (rapport international normalisé [RIN]), 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, il faut faire preuve de prudence lors de l'instauration d'un traitement par le tramadol chez les patients recevant des anticoagulants. Une évaluation périodique du temps de prothrombine devrait être effectuée lorsque les comprimés ZYTRAM XL et les composés apparentés à la warfarine sont coadministrés.

9.5 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.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tramadol est un analgésique opioïde synthétique à action centrale. Son mode d'action n'a pas été entièrement élucidé, mais les tests sur les animaux indiquent qu'il reposerait sur au moins deux mécanismes complémentaires : la liaison de la substance mère et du métabolite M1 aux récepteurs opioïdes μ et une faible inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine.

L'activité opioïde 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 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 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 opioïdes. 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.

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

10.2 Pharmacodynamie

Le tramadol est un analgésique à action centrale, mais il est atypique en ce qu'il a au moins deux modes d'action complémentaires. Il est un agoniste pur non sélectif aux récepteurs mu, delta-(δ) et kappa-(κ) des opioïdes, avec une plus grande affinité pour les récepteurs mu. 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 opioïdes, la naloxone. Elle est aussi antagonisée par les antagonistes du récepteur α 2 adrénergique.

L'activité opioïde 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 opioïde mu. L'affinité du tramadol pour le récepteur mu 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 opioïdes delta et kappa est de 20 à 25 fois moindre que pour les récepteurs mu. L'énantiomère (+) a une affinité 20 fois plus élevée pour le récepteur opioïde mu 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.

L'administration de naloxone n'antagonise que partiellement les effets antinociceptifs et analgésiques du tramadol chez l'animal et l'humain, indiquant la contribution de mécanismes analgésiques non opioïdes. 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, la ritansérine, atténue l'effet antinociceptif du tramadol. Cela indique le potentiel du tramadol à contribuer à l'effet analgésique par modulation des voies inhibitrices monoaminergiques de la douleur dans la corne

dorsale de la moelle épinière, en plus d'entraîner un effet opioïdique.

Appareil cardiovasculaire : Le tramadol peut provoquer une libération d'histamine, avec ou sans vasodilatation périphérique associée. Les manifestations de la libération d'histamine et/ou de la vasodilatation périphérique sont entre autres un prurit, des bouffées vasomotrices, des yeux rouges, une hyperhidrose et/ou une hypotension orthostatique.

Électrophysiologie cardiaque : Au cours d'une étude croisée à 4 permutations, à doses multiples, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo et agent actif, évaluant l'ECG chez des sujets en santé (n = 62), les traitements suivants par le tramadol ont été évalués : A) 100 mg toutes les 6 heures les jours 1 à 3 (400 mg/jour), avec une dose unique de 100 mg le jour 4 et B) 150 mg toutes les 6 heures (600 mg/jour) les jours 1 à 3, avec une dose unique de 150 mg le jour 4. La dose maximum de ZYTRAM XL est de 300 mg/jour. Dans les deux groupes de traitement, la différence maximale par rapport au placebo en ce qui concerne la variation moyenne de l'intervalle QTcF relativement à sa valeur initiale a été observée 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 se trouvait à l'intérieur du seuil de 10 ms (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QTc; 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Autres expériences indésirables déjà signalées au cours d'essais cliniques ou rapports de post-commercialisation du tramadol; 9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments qui allongent l'intervalle QTc, et 5 SURDOSAGE](#)).

Système nerveux central : Le tramadol produit une dépression respiratoire par une action directe sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire fait intervenir à la fois une perte de la réactivité des centres du tronc cérébral face aux augmentations de la pression de CO₂ et une stimulation électrique.

Le tramadol inhibe le réflexe de toux en agissant directement sur le centre tussigène dans la médulla. Les effets antitussifs peuvent survenir à des doses plus faibles que celles qui sont généralement requises pour l'analgésie.

Le tramadol cause un myosis, même dans l'obscurité totale. La présence de micropupilles est un signe de surdose d'opioïdes, mais n'est pas pathognomonique (p. ex., des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires). Une mydriase marquée plutôt qu'un myosis peut être notée en plus d'une hypoxie dans les cas de surdose de tramadol.

Système endocrinien : Les opioïdes peuvent modifier les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les changements possibles sont notamment une hausse du taux de prolactine sérique et une baisse des taux plasmatiques de cortisol et de testostérone. Des signes et symptômes cliniques peuvent se manifester par suite de ces fluctuations hormonales.

Tube digestif et autres muscles lisses : Le tramadol cause une réduction de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antre gastrique et le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et les contractions propulsives sont diminuées. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon sont diminuées et le tonus est augmenté au point de spasme, ce qui entraîne la constipation. Une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, un spasme du sphincter d'Oddi et des élévations transitoires du taux d'amylase sérique sont d'autres effets induits par les opioïdes.

Système immunitaire : Des études effectuées *in vitro* et chez des animaux indiquent que les opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. La

signification clinique de ces observations est inconnue.

10.3 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 sous forme de solution orale. Cela a été associé à un $t_{\max}$ plus prolongé (médiane de 6 heures; plage de 4 à 8 heures) comparativement à la solution orale (médiane de 1,5 heure; plage 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 équivalant 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 P450.

Élimination :

Le tramadol et ses métabolites sont presque complètement excrétés dans l'urine. Environ 30 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme inchangée, alors que 60 % de la dose est excrétée en métabolites. Le reste est excrété soit comme métabolites non identifiés soit comme métabolites non extractibles.

La demi-vie d'élimination du tramadol est d'environ 6 heures, même si elle peut se prolonger jusqu'à environ 12 à 16 heures après une absorption prolongée du comprimé à libération contrôlée.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants :** ZYTRAM XL n'a pas été étudié chez les patients de moins de 18 ans et n'est pas indiqué

dans cette population.

- **Personnes âgées :** Les sujets âgés 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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#)).
- **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 par voie intraveineuse de tramadol. Après une dose orale unique, et après l'ajustement pour le poids corporel, les femmes avaient une concentration plasmatique maximale de tramadol 12 % plus élevée et une aire sous la courbe concentration vs temps 35 % plus élevée que les hommes. On ignore la portée clinique de cette différence.
- **Origine ethnique :** Certains patients sont des métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6, parce qu'ils sont porteurs d'un génotype particulier. Chez ces patients, le tramadol est converti en son métabolite actif, M1, plus rapidement et plus complètement que chez les autres personnes, ce qui produit des taux sériques de M1 plus élevés que prévu. La prévalence de ce phénotype de CYP2D6 varie grandement et serait, selon les estimations, de 0,5 à 1 % chez les Chinois, les Japonais et les Hispaniques, de 1 à 10 % chez les Blancs, de 3 % chez les Afro-Américains et de 16 à 28 % chez les Nord-Africains, les Éthiopiens et les Arabes. Il n'existe pas de données pour les autres groupes ethniques (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

À l'opposé, certains patients sont porteurs du phénotype de métaboliseur lent du CYP2D6 et ne convertissent pas assez de tramadol en métabolite actif M1 pour pouvoir profiter suffisamment de l'effet analgésique du médicament (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs du CYP2D6](#)). La prévalence de ce phénotype de CYP2D6 est d'environ 5 à 10 % chez les personnes de race blanche et de 1 % chez les Asiatiques.

- **Insuffisance hépatique :** Le métabolisme du tramadol et du M1 est réduit chez les patients atteints d'une cirrhose avancée du foie, ce qui se traduit par une plus grande aire sous la courbe concentration sérique vs 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 [2 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La quantité totale de tramadol et de M1 retirée durant une dialyse est inférieure à 7 % de la dose administrée.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conservation et stabilité : Conserver les comprimés ZYTRAM XL à température ambiante (de 15 °C à

30 °C). Protéger de la lumière et de toute forme d'humidité, surtout élevée.

Mise au rebut : Élimination ZYTRAM XL ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour l'élimination du médicament. Les comprimés ZYTRAM XL non utilisés ou périmés doivent être éliminés de façon adéquate dès qu'ils ne sont plus nécessaires pour éviter que d'autres personnes ne soient exposées accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux de compagnie. ZYTRAM XL ne doit pas être partagé avec d'autres personnes, et il est recommandé de prendre les mesures nécessaires afin de le protéger contre le vol et le mésusage. Au besoin, on recommande au patient de consulter un pharmacien pour connaître les options d'entreposage temporaire jusqu'à ce que le médicament soit retourné à la pharmacie où on l'éliminera de façon sécuritaire.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

ZYTRAM XL doit être conservé dans un endroit sûr, comme un endroit fermé à clé et hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. ZYTRAM XL ne doit pas être pris devant des enfants, car ceux-ci pourraient reproduire le geste.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

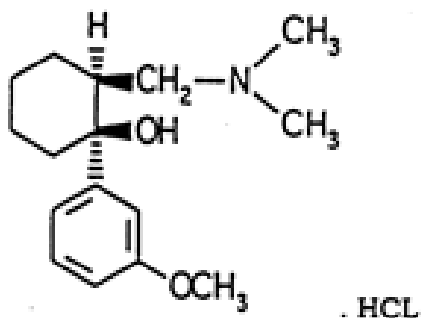
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : 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.

Caractéristiques du produit :

Point de fusion : De 180 à 184 °C

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Douleur modérée à moyennement intense : 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'arthrose 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'arthrose (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'arthrose 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'ostéoartrite (étude 3); et un placebo – dans une étude à permutations chez des patients souffrant de douleur chronique causée par l'arthrose (étude 4). Les principaux critères d'évaluation ont été les mesures de l'intensité de la douleur (ÉVA et/ou échelle ordinale) et les échelles spécifiques à la maladie (p. ex., l'indice WOMAC pour l'arthrose).

Tableau 3 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'étude 1 (017-001)

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude n° 1 (017-001)	Randomisée, à double insu, à groupes parallèles, ajustement jusqu'à l'obtention de l'effet – ZYTRAM XL par rapport au diclofénac à libération prolongée (SR) (Voltaren SR)	ZYTRAM XL : 200 à 400 mg/jour et acétaminophène prn, prise orale, par rapport au diclofénac à libération prolongée (Voltaren SR) : 75 à 150 mg/jour et acétaminophène prn, prise orale, 6 semaines	N = 128	60,6 ± 9,5 ans (ZYTRAM XL) 64,9 ± 7,6 ans (diclofénac à libération prolongée)	H = 42 F = 86

Tableau 4 – Résultats de l'étude 1 (017-001)

Principaux critères d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour ZYTRAM XL par rapport au départ	Valeur associée et signification statistique pour le diclofénac à libération prolongée (SR) 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 SR 39,9 ± 27,3 (p = 0,0001)
	Différence moyenne du changement par rapport au début de l'étude entre ZYTRAM XL et le diclofénac SR = 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 SR 174,6 ± 127,1 (p = 0,0001)
	Différence moyenne du changement par rapport au début de l'étude entre ZYTRAM XL et le diclofénac SR = 7,1 ± 21,7 (p = 0,9366)	

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'étude 2 (017-006)

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude n° 2 (017-006)	Randomisée, à double insu, à permutations, ajustement jusqu'à l'obtention de l'effet – ZYTRAM XL par rapport au placebo plus tramadol à libération immédiate (IR) prn	ZYTRAM XL : 200 à 400 mg/jour, prise orale par rapport au placebo plus tramadol à libération immédiate prn, prise orale, 8 semaines	N = 65	56,5 ± 12,7 ans	H = 35 F = 30

Tableau 6 – Résultats de l'étude 2 (017-006)

Principaux critères d'évaluation	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 IR prn 36,1 ± 20,5
	ZYTRAM XL par rapport au placebo plus tramadol IR prn, $p = 0,0004$	
Intensité de la douleur (échelle ordinale – 0 à 4)	ZYTRAM XL 1,4 ± 0,7	Placebo et tramadol IR prn 1,6 ± 0,6
	ZYTRAM XL par rapport au placebo plus tramadol IR prn, $p = 0,0002$	

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'étude 3 (CLIN0004)

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude n° 3 (CLIN0004)	Randomisée, à double insu, à groupes parallèles, ajustement jusqu'à l'obtention de 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, prise orale, 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

Tableau 8 – Résultats de l'étude 3 (CLIN0004)

Principaux critères d'évaluation	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 à 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 par rapport au début de l'étude dans trois catégories d'intensité de la douleur au départ (faible – 25^e percentile, moyenne – 50^e percentile, élevée – 75^e percentile).

Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'étude 4 (017-009)

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude n° 4 (017-009)	Randomisée, à double insu, à permutations, ajustement jusqu'à l'obtention de l'effet – ZYTRAM XL par rapport au placebo	ZYTRAM XL : 150 à 400 mg/jour et acétaminophène de secours, prise orale par rapport au placebo et l'acétaminophène de secours, prise orale, 8 semaines	N = 100	61,5 ± 10,3 ans	H = 45 F = 55

Tableau 10 – Résultats de l'étude 4 (017-009)

Principaux critères d'évaluation	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 ordinale – 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 EVA 100 mm)	Départ 288,3 ± 78,2 ZYTRAM XL 189 ± 105 (p = 0,0001)	Départ 288,3 ± 78,2 Placebo 230 ± 115,4 (p = 0,0001)
	ZYTRAM XL vs placebo, p = 0,0007	

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale Après l'administration d'une dose unique orale à des souris, des rats, des cobayes, des lapins et des chiens, la DL₅₀ du tramadol était de 228 à 850 mg/kg; après l'injection s.-c. à des souris, des rats et des cobayes, la plage de la DL₅₀ était de 200 à 286 mg/kg; après une injection i.m. à des lapins et des chiens, la DL₅₀ était de 75 à 225 mg/kg; et après une injection i.v. à des souris, des lapins et des chiens, la DL₅₀ 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 toilettage, de l'agitation, de la salivation et des crises convulsives.

Cancérogénicité : Dans les études sur 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 traitement par le placebo et le tramadol.

Mutagénicité : 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement On ne dispose pas de données sur les effets du chlorhydrate de tramadol sur la fertilité des humains. (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Fertilité](#)). Chez le rat, le traitement par le chlorhydrate de tramadol n'a pas eu d'effet sur l'accouplement ni sur la fertilité.

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 en gestation 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 lors de la gestation.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

N^o ZYTRAM XL®

Comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ZYTRAM XL** 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. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZYTRAM XL**.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez ZYTRAM XL comme il vous a été prescrit, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvais usage des opioïdes, ce qui peut entraîner une surdose et la mort. Pour comprendre le risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associé aux opioïdes auquel vous êtes exposé, il est conseillé d'en discuter avec le prescripteur du médicament (votre médecin).
- Les comprimés ZYTRAM XL doivent être avalés entiers. Ne coupez pas le comprimé, ne le brisez pas, ne l'écrasez pas, ne le mâchez pas et ne le dissolvez pas. Cela peut être dangereux et causer la mort ou beaucoup de tort.
- Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez ZYTRAM XL, particulièrement si vous ne le prenez pas comme vous l'a prescrit votre médecin. Les bébés peuvent éprouver des problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes pendant la grossesse ou la période d'allaitement.
- Ne donnez jamais ZYTRAM XL à qui que ce soit. La personne qui le prendrait pourrait en mourir. Pour une personne à qui ZYTRAM XL n'a pas été prescrit, même une seule dose de ZYTRAM XL peut causer une surdose mortelle. C'est particulièrement vrai pour les enfants.
- Si vous avez pris ZYTRAM XL lorsque vous étiez enceinte, que vous l'ayez pris pendant de courtes ou de longues périodes ou en petites ou fortes doses, votre bébé pourrait souffrir de symptômes de sevrage mettant sa vie en danger après sa naissance. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre bébé a l'un des symptômes suivants :
 - a une respiration différente (comme une respiration faible, difficile ou rapide),
 - est plus difficile à consoler que d'habitude,
 - a des tremblements,
 - a des selles plus abondantes, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre,

faites-le voir immédiatement par un médecin.

- La prise de ZYTRAM XL avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris des drogues de la rue) peut causer une somnolence grave, une baisse du niveau de conscience, des problèmes respiratoires, le coma

et la mort.

Pourquoi ZYTRAM XL est-il utilisé?

ZYTRAM XL est utilisé pour traiter la douleur modérée à modérément intense chez les adultes qui ont besoin d'un traitement continu pendant plusieurs jours.

Comment ZYTRAM XL agit-il?

ZYTRAM XL est un analgésique qui appartient à la classe des médicaments appelée opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients de ZYTRAM XL?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de tramadol

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de titane, huile végétale hydrogénée, hypromellose, lactose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, talc. Les comprimés à 75 mg contiennent également de l'oxyde de fer et du bleu FD&C n° 2.

ZYTRAM XL est offert sous les formes posologiques qui suivent :

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

Ne prenez pas ZYTRAM XL 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 ZYTRAM XL;
- votre douleur peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle d'analgésiques, y compris ceux qui se vendent sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme grave, avec une respiration difficile ou d'autres problèmes respiratoires;
- vous avez un problème cardiaque;
- vous avez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous éprouvez une augmentation de la pression dans votre crâne ou vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- vous êtes atteint ou avez des antécédents d'épilepsie;
- vous avez des problèmes de foie graves;
- vous avez des problèmes de rein graves;
- vous souffrez d'alcoolisme ou de sevrage alcoolique;
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines, un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex., le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline);
- vous avez moins de 18 ans et vous vous faites (ou vous êtes récemment fait) enlever les amygdales ou les adénoïdes en raison d'interruptions fréquentes de la respiration pendant votre sommeil;
- vous avez moins de 12 ans;

- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, votre travail est commencé ou vous êtes sur le point d'accoucher;
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous avez récemment pris de l'alcool, des hypnotiques, des analgésiques à action centrale, des opioïdes ou des psychotropes. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des doutes;
- vous devez subir, ou avez récemment subi, une intervention chirurgicale planifiée.

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

- si vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- si votre tension artérielle est basse;
- si vous souffrez actuellement ou avez souffert de dépression;
- si vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- si on vous a dit que vous métabolisez rapidement le tramadol ou d'autres analgésiques;
- si vous avez des problèmes avec votre thyroïde, vos glandes surrénales ou votre prostate;
- si vous êtes atteint de diabète;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez des problèmes de rein;
- si vous avez, ou avez eu, des troubles de l'humeur (comme une dépression ou de l'anxiété), des hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale;
- si vous avez une infection du système nerveux central (SNC);
- si vous présentez une dépendance aux opioïdes;
- si vous prévoyez boire de l'alcool; la consommation d'alcool pendant que vous prenez ZYTRAM XL peut causer des effets secondaires dangereux, y compris la mort. Ne buvez pas d'alcool lorsque vous prenez ZYTRAM XL.
- si vous avez des pensées ou des gestes suicidaires;
- si vous avez des problèmes de circulation (p. ex., votre corps ne reçoit pas assez d'oxygène et de nutriments pour fonctionner normalement à cause d'un manque d'irrigation sanguine);
- si on vous a dit que vous présentez un risque de problème cardiaque, d'hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) ou de crises convulsives;
- si vous avez une maladie qui vous a rendu faible ou fragile;
- si vous avez de la difficulté à uriner;
- si vous avez un trouble du sommeil qui cause des arrêts respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil (apnée du sommeil);
- si vous avez plus de 65 ans.

Autres mises en garde à connaître :

La prise de ZYTRAM XL peut causer les effets secondaires graves suivants :

- **Réactions allergiques :** 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 le tramadol. Consultez un médecin immédiatement.
- **Trouble de la glande surrénale :** Il est possible qu'un trouble de la glande surrénale, appelé « insuffisance surrénalienne », survienne. Dans un tel cas, la glande surrénale ne produit pas

certaines hormones en quantité suffisante. Vous pourriez présenter des symptômes comme les suivants :

- nausées, vomissements;
- sensation de fatigue, faiblesse ou étourdissement;
- diminution de l'appétit.

Vous êtes plus susceptible de présenter des troubles de la glande surrénale si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre professionnel de la santé peut faire des examens, vous donner un autre médicament et cesser graduellement votre traitement par ZYTRAM XL.

- **Hypoglycémie** (baisse de la glycémie) : ZYTRAM XL peut faire baisser votre glycémie (taux de sucre dans le sang). Les patients diabétiques peuvent devoir vérifier leur glycémie plus souvent. Si vous remarquez des changements, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- **Risque de crises convulsives** : Des patients prenant ZYTRAM XL aux doses prescrites ont présenté des crises convulsives. Le risque de crises convulsives peut augmenter avec des doses plus élevées.
- **Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique)** : ZYTRAM XL peut entraîner une toxicité sérotoninergique, une maladie rare qui peut mettre la vie en danger. Il peut causer d'importants changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. L'apparition de la toxicité sérotoninergique est possible si vous prenez ZYTRAM XL en même temps que certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine. Les symptômes de la toxicité sérotoninergique sont les suivants, entre autres :
 - fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
 - tremblements musculaires, secousses musculaires, contractions ou raideurs musculaires, hyperréflexivité (accentuation exagérée des réflexes), perte de la coordination;
 - fréquence cardiaque rapide, variations de la tension artérielle;
 - confusion, agitation, hallucinations, changements de l'humeur, inconscience et coma.
- **Apnée du sommeil** : Les opioïdes peuvent causer un problème appelé apnée du sommeil (interruption intermittente de la respiration pendant le sommeil). Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil ou si quelqu'un remarque que vous cessez de respirer de temps en temps pendant votre sommeil.

Voir le tableau ci-dessous « **Effets secondaires graves et mesure à prendre** » pour obtenir de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Adolescents (12 à 18 ans) : Vous ne devez pas administrer ZYTRAM XL à votre enfant :

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Avant d'exécuter des tâches qui demandent une

attention particulière, vous devez attendre de savoir comment vous réagissez à ZYTRAM XL. ZYTRAM XL peut causer les effets suivants :

- somnolence,
- étourdissements ou
- vertiges.

En général, ces effets peuvent survenir après votre première dose et après une augmentation de votre dose.

Élimination : Il est possible que vous remarquiez la présence de comprimés dans vos selles ou dans votre poche pour colostomie lorsque vous prenez ZYTRAM XL. Il ne faut pas vous en inquiéter; le médicament a déjà été libéré dans votre organisme.

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important de discuter avec 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 : N'utilisez pas ZYTRAM XL si vous êtes enceinte, si vous allaitez, pendant le travail ou pendant l'accouchement. Votre bébé peut absorber les opioïdes par le lait maternel ou pendant qu'il se trouve dans l'utérus. ZYTRAM XL peut alors entraîner des troubles respiratoires dangereux pour la vie de votre bébé à naître ou de votre nourrisson.

Si vous êtes enceinte et prenez ZYTRAM XL, 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 ZYTRAM XL. Cela peut aider à éviter un préjudice grave à votre enfant à naître.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation d'opioïdes sur une longue période peut faire baisser le taux des hormones sexuelles. Elle peut aussi entraîner une baisse de la libido (désir sexuel), une dysfonction érectile et l'infertilité.

Analyses de sang et examens :

- ZYTRAM XL peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang, y compris une baisse de la glycémie. Votre professionnel de la santé décidera à quels moments il faudra faire des analyses de sang et interprétera les résultats de ces analyses.
- Votre professionnel de la santé surveillera aussi régulièrement les signes de mésusage ou d'abus.

Aggravation de la douleur : La prise d'opioïdes contre la douleur peut parfois avoir l'effet non recherché d'aggraver votre douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes) même si votre dose d'opioïdes est restée inchangée ou a été augmentée. Cela peut aussi inclure des sensations de douleur à de nouveaux endroits sur votre corps ou des sensations de douleur en lien avec quelque chose qui ne ferait habituellement pas mal; p. ex., 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 ZYTRAM XL.

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

Interactions médicamenteuses graves

Les produits suivants peuvent causer des interactions médicamenteuses graves avec ZYTRAM XL :

- les benzodiazépines qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété;
- les dépresseurs du système nerveux central (SNC) qui ralentissent le système nerveux central, notamment :
 - d'autres opioïdes qui soulagent la douleur (p. ex., la méthadone);
 - les hypnotiques qui aident à dormir;
 - les antidépresseurs utilisés contre la dépression et les troubles de l'humeur (p. ex., la fluoxétine, le citalopram, la venlafaxine; les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline, la paroxétine; les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN] et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS] comme le millepertuis);
 - les anxiolytiques, les tranquillisants et les phénothiazines utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs;
 - les myorelaxants utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos (p. ex., le baclofène);
 - les médicaments connus sous le nom de « gabapentinoïdes » (p. ex., la prégabaline);
 - les anesthésiques généraux utilisés pendant une intervention chirurgicale;
 - les antipsychotiques et les neuroleptiques utilisés pour traiter les troubles mentaux (p. ex., la chlorpromazine, la pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, la ziprasidone et la rispéridone);
 - les antihistaminiques utilisés pour soulager les symptômes d'allergies;
 - les antiémétiques utilisés pour la prévention des nausées et des vomissements (p. ex., le dompéridone et l'ondansétron);
 - les sédatifs pouvant accentuer la somnolence;
 - les bêtabloquants utilisés pour réduire la tension artérielle;
 - l'alcool, y compris les médicaments d'ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool. Ne buvez pas d'alcool lorsque vous prenez ZYTRAM XL, car cela pourrait entraîner de la somnolence, une respiration anormalement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle;
- les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) utilisés pour traiter la dépression. Ne prenez pas ZYTRAM XL avec des IMAO ni si vous avez pris des IMAO dans les 14 derniers jours.

Les produits suivants peuvent interagir avec ZYTRAM XL :

- anticoagulants utilisés pour éclaircir le sang et prévenir les caillots sanguins (p. ex., la warfarine et Coumadin);
- antirétroviraux utilisés pour traiter les infections virales (p. ex., le ritonavir);
- antifongiques utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex., le kétoconazole, le fluconazole et le voriconazole);
- antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., la rifampine, l'érythromycine, la clarithromycine, l'azithromycine, le tacrolimus, la moxifloxacine, la lévofloxacine, la ciprofloxacine et la pentamidine);
- médicaments pour le cœur (p. ex., la digoxine, la quinidine, la procainamide, le disopyramide,

l'amiodarone, le sotalol, l'ibutilide, la dronédarone, la flécaïnide, la propafénone, le sunitinib, le nilotinib, le céritinib, le vandétanib, le salmétérol et le formotérol);

- antipaludéens utilisés pour traiter la malaria (p. ex., la quinine et la chloroquine);
- médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., le vorinostat et le trioxyde d'arsenic);
- jus de pamplemousse;
- médicaments utilisés pour réduire les taux d'électrolytes dans le corps (p. ex., les diurétiques, les laxatifs, les lavements, l'amphotéricine B, les corticostéroïdes à forte dose et les inhibiteurs de la pompe à protons);
- carbamazépine utilisée pour traiter certains types de crises convulsives.

En cas de doute sur les médicaments que vous prenez, consultez votre professionnel de la santé.

Comment prendre ZYTRAM XL :

- ZYTRAM XL doit être pris par voie orale, par la bouche.
- Prenez ZYTRAM XL toutes les 24 heures comme il vous a été prescrit, avec un verre d'eau. Il peut être pris avec ou sans aliments.
- **Avalez le comprimé entier. Ne le coupez pas, ne le brisez pas, ne l'écrasez pas, ne le mâchez pas et ne le dissolvez pas. Cela peut être dangereux et causer la mort ou beaucoup de tort.**
- Réévaluez votre douleur régulièrement avec votre professionnel de la santé pour déterminer si vous avez toujours besoin de ZYTRAM XL. Assurez-vous de n'utiliser ZYTRAM XL que pour l'affection pour laquelle il a été prescrit.

Dose habituelle :

Votre dose est adaptée/personnalisée juste pour vous. Prenez-la en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. N'augmentez et ne diminuez pas votre dose sans consulter votre professionnel de la santé. La prise de doses supérieures à celle qui vous a été prescrite peut être associée à un nombre accru d'effets indésirables et à un risque accru de surdose.

La dose initiale habituelle de ZYTRAM XL est de 150 mg par jour.

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 crises convulsives, le coma, un arrêt cardiaque et la mort.

Arrêt de votre médicament : Si vous avez pris ZYTRAM XL pendant plus de quelques jours, vous ne devez pas cesser de le prendre d'un coup. Vous devez demander à votre professionnel de la santé de vous indiquer comment le faire lentement. Vous devez arrêter lentement de prendre ZYTRAM XL pour éviter d'avoir des symptômes inconfortables tels que les suivants :

- douleurs corporelles;
- diarrhée
- chair de poule;
- perte d'appétit;
- nausées;
- sensation de nervosité ou d'agitation;

- écoulement nasal;
- éternuements;
- tremblements ou frissons;
- crampes d'estomac;
- rythme cardiaque rapide (tachycardie);
- difficultés à dormir;
- augmentation inhabituelle de la transpiration;
- fièvre inexpliquée;
- faiblesse;
- bâillements.

Quand vous réduisez ou cessez la prise d'opioïdes, votre corps se désaccoutume de ces médicaments. Si vous reprenez le traitement, il faut le faire avec la dose la plus faible. Une surdose pourrait survenir si vous repreniez le traitement avec la dernière dose prise avant la réduction graduelle de ZYTRAM XL.

Renouvellement de votre ordonnance de ZYTRAM XL : Une nouvelle ordonnance écrite de votre professionnel de la santé est nécessaire chaque fois que vous avez épuisé votre réserve de ZYTRAM XL. Il est donc important de communiquer avec votre professionnel de la santé avant que votre réserve actuelle soit épuisée.

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 ce médicament auprès d'un autre professionnel de la santé, à moins que la responsabilité de la prise en charge de votre douleur n'ait été transférée à un autre professionnel de la santé.

Surdosage :

Les signes de surdose avec ZYTRAM XL pourraient être :

- une respiration anormalement lente ou faible;
- des étourdissements;
- de la confusion;
- une extrême somnolence;
- des crises convulsives;
- une irritation et une sensation de malaise dans l'estomac et l'intestin;
- des nausées;
- des vomissements;
- une sensation de malaise général;
- une pâleur ou une transpiration inhabituelle;
- une leucoencéphalopathie toxique (maladie qui touche la substance blanche du cerveau);
- un allongement de l'intervalle QT (électrique anormale dans le cœur);
- une perte de la forme et du tonus musculaires;
- une peau froide et moite;
- un rétrécissement des pupilles;
- un rythme cardiaque lent;
- une tension artérielle basse.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de ZYTRAM XL, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est très important de ne manquer aucune dose. Si vous manquez une dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser la dose manquée. Si vous manquez plusieurs doses de suite, parlez à votre professionnel de la santé avant de recommencer à prendre votre médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZYTRAM XL?

En prenant ZYTRAM XL, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- somnolence,
- insomnie,
- étourdissements,
- évanouissement,
- nausées, vomissements ou manque d'appétit,
- sécheresse de la bouche,
- maux de tête,
- problèmes de vision,
- faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés,
- démangeaisons,
- transpiration,
- hoquet,
- augmentation de la sensibilité à la douleur,
- constipation; discutez avec votre professionnel de la santé des moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencez un traitement par ZYTRAM XL,
- faible libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Crises convulsives : tremblements incontrôlables accompagnés ou non de pertes de conscience			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
RARE			
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas			✓
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles flasques/manque de tonus musculaire, peau froide et moite			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées			✓
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, douleurs corporelles, perte d'appétit, transpiration		✓	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques		✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, vertiges	✓		
Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : réaction pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			
TRÈS RARE			
Hypoglycémie (baisse de la glycémie) : étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, transpiration			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles de la glande surrénale : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissement ou tension artérielle basse			✓
Apnée du sommeil : arrêt de la respiration pendant de courtes périodes au cours d'une nuit normale de sommeil		✓	

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

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 courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Conservez les comprimés à température ambiante (15 °C à 30 °C). Protégez de la lumière et de toute forme d'humidité, surtout élevée.
- Conservez toute quantité inutilisée ou périmée de ZYTRAM XL dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.
- Gardez ZYTRAM XL sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.
- Ne prenez jamais un médicament devant un jeune enfant, car celui-ci voudra vous imiter. L'ingestion accidentelle du médicament par un enfant est dangereuse et peut être mortelle. Si un enfant prend accidentellement ZYTRAM XL, obtenez immédiatement une aide d'urgence.
- Ne jetez jamais les comprimés ZYTRAM XL dans les ordures ménagères, car les enfants ou les animaux de compagnie pourraient les trouver. Pour que le médicament soit éliminé de manière adéquate, il doit être rapporté à une pharmacie.

Pour en savoir davantage au sujet de ZYTRAM XL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou sur le site du fabricant (<http://www.purdue.ca>). Vous pouvez aussi obtenir la monographie en composant le 1-800-387-4501.

Le présent dépliant a été rédigé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 1^{er} décembre 2023