

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrULTRAM^{®*}

comprimés de chlorhydrate de tramadol, USP

50 mg

Analgésique opioïde

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Janssen Inc.
Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation écrite de Janssen Inc.

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

www.jansseninc.ca

Date de préparation :
21 avril 2010

Date de révision :
7 octobre 2010

Numéro de contrôle de la présentation : 140103-1

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

© 2010 JANSSEN Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	36

Pr ULTRAM®*

comprimés de chlorhydrate de tramadol, USP

50 mg

Analgésique opioïde

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 50 mg	cire de carnauba, amidon de maïs, hypromellose, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polysorbate 80, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

ULTRAM® (chlorhydrate de tramadol) est indiqué pour le soulagement de la douleur d'intensité modérée ou moyennement sévère chez les adultes.

Gériatrie (> 65 ans) :

Chez les patients âgés de 65 à 75 ans, en bonne santé, ayant pris du tramadol, les concentrations plasmatiques et les demi-vies d'élimination étaient comparables à celles des sujets en bonne santé âgés de moins de 65 ans. ULTRAM® doit être administré avec une extrême prudence chez les patients âgés de plus de 75 ans en raison du risque accru d'effets indésirables chez cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'ULTRAM® n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. Par conséquent, ULTRAM® n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- ULTRAM[®] ne doit pas être administré aux personnes qui ont déjà présenté une hypersensibilité au tramadol, aux opioïdes ou à tout autre composant du produit.
- ULTRAM[®] est contre-indiqué dans toutes les situations où les opioïdes sont à proscrire, y compris en cas d'intoxication aiguë par l'une des substances suivantes : alcool, hypnotiques, analgésiques à action centrale, opioïdes ou psychotropes. ULTRAM[®] risque d'accroître la dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire dans de telles circonstances.
- L'utilisation d'ULTRAM[®] en concomitance avec des inhibiteurs de la MAO (ou dans les 14 jours après l'arrêt de ce traitement) est contre-indiquée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Crises convulsives

Des crises convulsives ont été rapportées chez des sujets recevant du tramadol à des doses comprises dans l'intervalle recommandé. Les cas signalés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance indiquent que le risque de crises convulsives est accru lorsque les doses d'ULTRAM[®] dépassent la limite supérieure de l'intervalle posologique recommandé. La coadministration d'ULTRAM[®] accroît le risque de crises convulsives chez les patients qui prennent les médicaments suivants :

- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS antidépresseurs ou anorexigènes) (voir **Utilisation avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine**);
- antidépresseurs tricycliques et autres composés tricycliques (p. ex. cyclobenzaprine, prométhazine);
- autres opioïdes.

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

- inhibiteurs de la MAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**);
- neuroleptiques;
- autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif.

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

Réactions anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactoïdes graves ou, rarement, fatales ont été signalées chez des patients qui étaient traités par le tramadol. Ces réactions peu fréquentes ont tendance à survenir après la première dose. On a également relevé d'autres réactions allergiques : prurit, urticaire, bronchospasmes, angio-œdème, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et syndrome de Stevens-Johnson. Les patients qui ont des antécédents de réactions anaphylactoïdes à la codéine ou à d'autres opioïdes peuvent courir un risque accru et ne doivent donc pas prendre les comprimés ULTRAM[®] (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Abus, addiction et dépendance

ULTRAM[®] comporte un risque de dépendance psychique et physique de type morphinique (μ -opioïde). Ce produit a été associé à un état de manque, à des conduites toxicophiles et à l'accoutumance. Des cas d'abus et de dépendance à ULTRAM[®] ont été rapportés. Les comprimés ULTRAM[®] ne doivent pas être utilisés chez les patients opiodépendants. ULTRAM[®] peut faire réapparaître la dépendance physique chez une personne qui a déjà été dépendante ou qui a utilisé régulièrement d'autres opioïdes. Le traitement par ULTRAM[®] n'est pas recommandé pour les patients qui sont toxicophiles, qui ont des antécédents de toxicomanie ou qui font un usage chronique d'opioïdes.

Une évaluation correcte du patient, le respect des bonnes pratiques de prescription, la réévaluation du traitement à intervalles réguliers, la délivrance conforme et l'entreposage correct sont des mesures utiles pour limiter l'abus des opioïdes.

Une stratégie de gestion des risques a été établie afin de soutenir l'utilisation efficace et sécuritaire d'ULTRAM[®]. Les principales composantes de cette stratégie de gestion des risques sont les suivantes :

- a) Engagement à ne pas souligner ou mettre en valeur la classification d'ULTRAM[®] (c.-à-d. absence d'inscription dans une annexe de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances) dans le matériel publicitaire et promotionnel.
- b) Ajout d'un énoncé approuvé par le CCPP suivant le principe du juste équilibre dans tout le matériel publicitaire et promotionnel d'ULTRAM[®].
- c) Assurance que les activités de formation professionnelle sur la prise en charge de la douleur par ULTRAM[®] comporteront une information équilibrée, basée sur les preuves et d'actualité. Engagement à prendre des mesures raisonnables pour informer les professionnels de la santé qu'il existe une information sur les avantages et les risques approuvée par Santé Canada à l'intention des patients, et pour garantir que cette information est aisément accessible auprès de sources électroniques et/ou sous forme imprimée.

ULTRAM[®] ne doit pas être utilisé chez des patients opiodépendants car, même s'il s'agit d'un agoniste opioïde, il ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine.

L'abus et l'addiction sont distincts et indépendants de la dépendance physique et de la tolérance. De plus, l'abus d'opioïdes peut survenir en l'absence d'addiction vraie et se caractérise par un mésusage à des fins non médicales, souvent en combinaison avec d'autres substances

psychoactives. La tolérance, ainsi que les dépendances psychique et psychologique, peuvent quant à elles se développer à la suite de l'administration répétée d'opioïdes et ne constituent pas en elles-mêmes la preuve d'un trouble addictif ou d'un abus.

Les préoccupations concernant l'abus, l'addiction et le détournement ne devraient pas empêcher une prise en charge adéquate de la douleur. Le développement d'une addiction aux analgésiques opioïdes chez les patients douloureux pris en charge de manière appropriée a été jugé rare. Cependant, il n'y a pas de données disponibles pour établir la réelle incidence de l'addiction chez les patients douloureux chroniques.

Il est fortement recommandé de documenter rigoureusement les prescriptions, en notant la quantité, la fréquence et les demandes de renouvellement.

Symptômes de sevrage

Le retrait brutal d'ULTRAM[®] peut donner lieu à des symptômes de sevrage tels que : anxiété, transpiration, insomnie, frissons, douleurs, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes respiratoires supérieurs, piloérection et (rarement) hallucinations. D'autres symptômes ont été notés plus rarement après l'arrêt d'ULTRAM[®] : attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies. L'expérience clinique suggère qu'il est possible de pallier les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement opioïde que l'on arrêtera graduellement en réduisant les doses et en instituant un traitement symptomatique.

Risque de surdosage

Les conséquences potentielles graves d'un surdosage par ULTRAM[®] consistent en une dépression du système nerveux central, une dépression respiratoire et le décès. Lors du traitement d'un surdosage d'ULTRAM[®], il faut avant tout maintenir une ventilation suffisante tout en appliquant un traitement de soutien général (voir **SURDOSAGE**).

Ne pas prescrire ULTRAM[®] aux patients suicidaires ou prédisposés à la toxicomanie.

ULTRAM[®] ne doit pas être pris à des doses plus élevées que celles recommandées par le médecin. La prescription judicieuse du tramadol est essentielle à l'utilisation sécuritaire de ce médicament. Chez les patients dépressifs ou suicidaires, il faudrait envisager l'utilisation d'analgésiques non narcotiques. Il faut mettre en garde les patients contre l'utilisation concomitante des produits à base de tramadol et de l'alcool en raison de leurs effets additifs potentiellement graves sur le SNC. À cause de ses effets dépresseurs surajoutés, le tramadol doit être prescrit avec prudence chez les patients dont l'état médical nécessite l'administration concomitante de sédatifs, de tranquillisants, de myorelaxants, d'antidépresseurs ou d'autres médicaments dépresseurs du SNC. Les patients doivent être avisés des effets dépresseurs additifs de ces combinaisons.

Pression intracrânienne ou traumatisme crânien

ULTRAM[®] doit être utilisé avec précaution chez les patients qui ont une pression intracrânienne élevée ou qui ont subi un traumatisme crânien, car les effets dépresseurs respiratoires des opioïdes : rétention de CO₂ et hausse secondaire de la pression du liquide céphalorachidien, peuvent être considérablement amplifiés chez ces patients. En outre, les altérations pupillaires

(myosis) causées par ULTRAM[®] peuvent masquer l'existence, l'étendue ou l'évolution de la pathologie intracrânienne. Les cliniciens doivent également être à l'affût de toute réaction indésirable lorsqu'ils évaluent l'altération de l'état mental chez ces patients s'ils prennent ULTRAM[®] (voir **Respiratoire**, **Dépression respiratoire**).

Respiratoire

Dépression respiratoire

ULTRAM[®] doit être administré avec prudence chez les patients qui courent un risque de dépression respiratoire. Dans de tels cas, on envisagera l'emploi d'analgésiques non opioïdes. Lorsque des doses importantes d'ULTRAM[®] sont administrées conjointement à des anesthésiques ou de l'alcool, une dépression respiratoire peut en résulter. Une dépression respiratoire doit être traitée comme un surdosage. Si l'administration de naloxone s'avère nécessaire, la prudence est de rigueur, car la naloxone peut déclencher des crises convulsives (voir **Crises convulsives** et **SURDOSAGE**).

Interaction avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC)

ULTRAM[®] doit être utilisé avec précaution et à posologie réduite chez les patients qui prennent des dépresseurs du SNC tels qu'alcool, opioïdes, anesthésiques, narcotiques, phénothiazines, tranquillisants ou hypnotiques sédatifs. ULTRAM[®] accroît le risque de dépression du SNC et de dépression respiratoire chez ces patients.

On peut prévoir qu'ULTRAM[®] aura des effets additifs quand il est utilisé conjointement avec de l'alcool, d'autres opioïdes ou des drogues illicites qui entraînent une dépression du système nerveux central.

Utilisation avec de l'alcool

ULTRAM[®] ne doit pas être pris de façon concomitante avec la consommation d'alcool.

Utilisation chez les patients ambulatoires

ULTRAM[®] peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite automobile et la manipulation de machines. Il faut mettre en garde le patient prenant ce médicament en conséquence.

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

L'utilisation concomitante d'ULTRAM[®] et d'inhibiteurs de la MAO est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Cette association a entraîné une surmortalité au cours des études chez l'animal. La coadministration d'ULTRAM[®] et d'inhibiteurs de la MAO accroît le risque d'effets indésirables, y compris de crises convulsives (voir **Crises convulsives** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) et de syndrome sérotoninergique.

Utilisation avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine

L'utilisation concomitante d'ULTRAM[®] et d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) accroît le risque d'effets indésirables, y compris de crises convulsives (voir **Crises**

convulsives) et de syndrome sérotoninergique. Lorsque la coadministration d'ULTRAM[®] et d'ISRS est indiquée, il faut surveiller le patient pour la présence de crises convulsives et d'éventuels signes ou symptômes précoces du syndrome sérotoninergique, lesquels peuvent comprendre myoclonie, tremblements, surréflexivité, diaphorèse, fièvre, tachycardie, tachypnée et altération de l'état mental (agitation, hallucinations, coma, excitation) ou des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée).

Gastro-intestinal

Affections abdominales aiguës

L'administration d'ULTRAM[®] peut compliquer l'évaluation clinique des sujets présentant une affection abdominale aiguë.

Utilisation dans l'addiction aux drogues et à l'alcool

ULTRAM[®] est un opioïde qui n'a pas d'indication approuvée dans la prise en charge des troubles addictifs.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir *Monographie de produit*, PARTIE II : TOXICOLOGIE.

Populations particulières

Maladies rénales et hépatiques

Une dysfonction rénale réduit la vitesse et le degré d'élimination du tramadol et de son métabolite actif, M1. En présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, on recommande une réduction de la dose (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Le métabolisme du tramadol et du M1 est moindre chez les patients présentant une cirrhose au stade avancé. Chez les patients atteints de cirrhose, il est recommandé d'ajuster le schéma posologique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

À cause de la prolongation de la demi-vie dans ces conditions, l'atteinte de l'état d'équilibre est retardée, de sorte que plusieurs jours peuvent être nécessaires pour que les concentrations plasmatiques augmentent.

Femmes enceintes

On ne dispose pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte. ULTRAM[®] ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient le risque possible pour le fœtus. Des cas de crises convulsives néonatales, de syndrome de sevrage néonatal, de mort fœtale et de mortinatalité ont été signalés avec le chlorhydrate de tramadol en postcommercialisation.

ULTRAM[®] ne doit pas être utilisé avant ou durant l'accouchement à moins que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. L'innocuité pendant la grossesse n'a pas été établie. L'emploi prolongé durant la grossesse peut engendrer une dépendance physique et des symptômes de sevrage post-partum chez le nouveau-né (voir **Abus, addiction et dépendance**). Il a été démontré que le tramadol traverse le placenta. Le rapport moyen entre la concentration sérique de tramadol dans les veines ombilicales et les veines de la mère était de 0,83 chez 40 femmes qui ont reçu le tramadol durant l'accouchement.

On ignore l'effet d'ULTRAM[®] sur la croissance, le développement et la maturation fonctionnelle de l'enfant.

Femmes qui allaitent

ULTRAM[®] n'est pas recommandé comme prémédication pour une chirurgie obstétricale ni pour l'analgésie suivant l'accouchement chez les femmes qui allaitent parce que son innocuité chez les nourrissons et les nouveau-nés n'a pas été étudiée.

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

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ULTRAM[®] n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. Par conséquent, ULTRAM[®] n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans)

En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de baisse de fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante et d'autres traitements médicamenteux. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, les doses quotidiennes supérieures à 300 mg ne sont pas recommandées (voir **MODE**

D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

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

Incidence des effets indésirables liés à ULTRAM[®] dans le cadre d'essais sur l'utilisation à long terme du médicament pour le traitement de la douleur non cancéreuse (essais qui ne visaient pas à déterminer la dose)

ULTRAM[®] a été administré à 550 sujets durant la phase à double insu ou la phase d'extension en mode ouvert d'études sur la douleur chronique non cancéreuse. Dans ces études, 375 sujets étaient âgés de 65 ans ou plus. Le tableau 1.1 présente le taux d'incidence cumulative des effets indésirables les jours 7, 30 et 90 pour les effets les plus fréquents (5 % ou plus le 7^e jour). Les événements indésirables signalés le plus souvent touchaient le système nerveux central et l'appareil digestif. Les taux d'incidence globaux d'effets indésirables dans ces essais étaient semblables entre le groupe traité par ULTRAM[®] et les groupes ayant reçu un témoin actif, soit de l'acétaminophène avec codéine ou de l'aspirine avec codéine, mais les taux d'abandon en raison d'effets indésirables semblaient plus élevés dans les groupes traités par ULTRAM[®]. Dans les groupes traités par tramadol, de 16,8 à 24,5 % des patients ont abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable, contre de 9,6 à 11,6 % pour l'acétaminophène avec codéine et 18,5 % pour l'aspirine avec codéine.

Tableau 1.1 : Incidence cumulative des effets indésirables liés à ULTRAM[®] dans les essais sur le traitement à long terme de la douleur non cancéreuse

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

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

Deux essais de détermination de la dose ont démontré que l'incidence des abandons en raison d'EI pouvait significativement diminuer si la posologie était ajustée.

Incidence des effets indésirables liés à ULTRAM[®] dans l'essai d'ajustement posologique CAPSS-047

Pendant la phase à double insu de cet essai de base, les plaintes gastro-intestinales (essentiellement les nausées et les vomissements) et les étourdissements étaient les effets indésirables rapportés le plus souvent par les sujets ayant reçu le tramadol (tableau 1.2). La gravité de la plupart des effets indésirables a été jugée légère ou modérée, et ces effets ont disparu.

Tableau 1.2 : Événements indésirables dans l'essai CAPSS-047 – Phase à double insu – Événements indésirables^a rapportés souvent ($\geq 2\%$)^b et incidence totale des EI regroupés en suivant le système de classification des réactions indésirables de l'OMS (WHOART), réparties en système organique, en fonction du groupe de traitement et du terme préférentiel

Événements indésirables au cours de la phase à double insu de l'étude CAPSS-047 $\geq 2\%$ des patients						
Groupe sous tramadol/calendrier d'ajustement posologique						
Système organique	10 jours jusqu'à 200 mg/jour n = 54		16 jours jusqu'à 200 mg/jour n = 59		13 jours jusqu'à 150 mg/jour n = 54	
	n	%	n	%	n	%
Tout événement indésirable	41	75,9	41	69,5	33	61,1
Organisme entier – Troubles généraux						
Symptômes pseudo-grippaux	0	0,0	2	3,4	0	0,0
Douleur	1	1,9	2	3,4	0	0,0
Fatigue	0	0,0	0	0,0	2	3,7
Affections des systèmes nerveux central et périphérique						
Étourdissements	4	7,4	4	6,8	4	7,4
Céphalées	10	18,5	9	15,3	7	13,0
Affections gastro-intestinales						
Bouche sèche	0	0,0	1	1,7	3	5,6
Constipation	4	7,4	2	3,4	6	11,1
Diarrhée	4	7,4	3	5,1	1	1,9
Vomissements	10	18,5	7	11,9	4	7,4
Nausées	29	53,7	25	42,4	18	33,3
Affections psychiatriques						
Insomnie	1	1,9	2	3,4	2	3,7
Somnolence	5	9,3	4	6,8	0	0,0
Troubles des organes féminins de la reproduction						
Troubles menstruels	0	0,0	2	2,0	0	0,0
Troubles des organes masculins de la reproduction						
Épididymite	0	0,0	0	0,0	1	11,1
Affections respiratoires						
Toux	0	0,0	3	5,1	0	0,0
Sinusite	1	1,9	2	3,4	2	3,7
Infection des voies respiratoires supérieures	2	3,7	0	0,0	0	0,0
Affections de la peau et des annexes						
Prurit	2	3,7	1	1,7	4	7,4
Éruption cutanée	0	0,0	2	3,4	2	3,7

^a Nombre de patients présentant un effet indésirable; les nombres présentés correspondent à tous les événements, indépendamment du lien avec le médicament étudié.

^b Termes préférentiels signalés par $\geq 2\%$ des sujets dans l'un ou plus des groupes thérapeutiques, population en intention de traiter.

Incidence comprise entre 1 % et moins de 5 %, lien de causalité possible : les effets indésirables suivants sont survenus à raison d'une incidence comprise entre 1 % et moins de 5 % dans le cadre d'essais cliniques, et il existe un lien de causalité possible entre eux et ULTRAM[®].

Organisme entier : malaise.

Cardiovasculaire : vasodilatation.

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

Gastro-intestinal : douleur abdominale, anorexie, flatulences.

Musculosquelettique : hypertonie.

Peau : éruption cutanée.

Organes des sens : troubles visuels.

Génito-urinaire : symptômes ménopausiques, miction impérieuse, rétention urinaire.

Incidence inférieure à 1 %, lien de causalité possible : voici la liste des effets indésirables dont l'incidence était inférieure à 1 % au cours des essais cliniques et (ou) ayant été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Organisme entier : blessures accidentelles, réaction allergique, anaphylaxie, décès, tendance suicidaire, perte pondérale, syndrome sérotoninergique (changement de l'état mental, hyperréflexie, fièvre, frissons, tremblements, agitation, diaphorèse, crises convulsives et coma).

Cardiovasculaire : hypotension orthostatique, syncope, tachycardie.

Système nerveux central : démarche anormale, amnésie, dysfonction cognitive, dépression, difficulté à se concentrer, hallucinations, paresthésie, crises convulsives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), tremblements.

Respiratoire : dyspnée.

Peau : syndrome de Stevens-Johnson/érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, urticaire, vésicules.

Organes des sens : dysgueusie.

Génito-urinaire : dysurie, trouble menstruel.

Autres effets indésirables, lien de causalité inconnu : Divers autres effets indésirables ont été rapportés rarement par les patients ayant pris ULTRAM[®] pendant les essais cliniques ou ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance. Un rapport de cause à effet entre le traitement par ULTRAM[®] et ces événements n'a pas été établi. Cependant, les effets les plus significatifs énumérés ci-dessous doivent alerter le médecin.

Cardiovasculaire : anomalie à l'ECG, hypertension, hypotension, ischémie du myocarde, palpitations, œdème pulmonaire, embolie pulmonaire.

Système nerveux central : migraine, troubles de l'élocution.

Gastro-intestinal : saignement gastro-intestinal, hépatite, stomatite, insuffisance hépatique.

Anomalies de laboratoire : augmentation du taux de créatinine, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, diminution du taux d'hémoglobine, protéinurie.

Sensoriel : cataractes, surdité, acouphènes.

Autres effets indésirables signalés antérieurement avec le chlorhydrate de tramadol dans les essais cliniques ou les rapports après commercialisation

Les événements indésirables signalés lors de l'utilisation de produits à base de tramadol comprennent : réactions allergiques (incluant anaphylaxie, œdème de Quincke et urticaire), bradycardie, convulsions, dépendance médicamenteuse, sevrage médicamenteux (incluant agitation, anxiété, symptômes gastro-intestinaux, hyperkinésie, insomnie, nervosité, tremblements), hyperactivité, hypoactivité, hypotension et dépression respiratoire. D'autres événements indésirables signalés lors de l'utilisation de produits à base de tramadol et pour lesquels n'a été mis en évidence aucun lien de causalité comprennent : difficultés de concentration, hépatite, insuffisance hépatique, œdème pulmonaire, syndrome de Stevens-Johnson et tendance suicidaire.

Le syndrome sérotoninergique (dont les symptômes peuvent comprendre : altération de l'état mental, hyperréflexie, fièvre, frissons, tremblements, agitation, diaphorèse, crises convulsives et coma) a été signalé avec le tramadol lors d'une utilisation concomitante avec d'autres agents sérotoninergiques tels que les ISRS et les IMAO.

ABUS, ADDICTION ET DÉPENDANCE

Le tramadol peut engendrer une dépendance psychique et physique de type morphinique (μ -opioïde) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Abus, addiction et dépendance**). La dépendance et l'abus, qui incluent des conduites toxicophiles et le recours à des moyens illégaux pour se procurer le médicament, ne se limitent pas aux sujets qui ont des antécédents d'opiodépendance. On a observé un risque plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus de substances psychoactives. Le tramadol est associé à un état de manque et à l'acquisition d'une tolérance.

Une stratégie de gestion des risques a été établie afin de soutenir l'utilisation efficace et sécuritaire d'ULTRAM[®]. Les principales composantes de cette stratégie de gestion des risques sont les suivantes :

- a) Engagement à ne pas souligner ou mettre en valeur la classification d'ULTRAM[®] (c.-à-d. absence d'inscription dans une annexe de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances) dans le matériel publicitaire et promotionnel.
- b) Ajout d'un énoncé approuvé par le CCPP suivant le principe du juste équilibre dans tout le matériel publicitaire et promotionnel d'ULTRAM[®].
- c) Assurance que les activités de formation professionnelle sur la prise en charge de la douleur par ULTRAM[®] comporteront une information équilibrée, basée sur les preuves et d'actualité. Engagement à prendre des mesures raisonnables pour informer les professionnels de la santé qu'il existe une information sur les avantages et les risques approuvée par Santé Canada à l'intention des patients, et pour garantir que cette information est aisément accessible auprès de sources électroniques et/ou sous forme imprimée.

Symptômes de sevrage

Le retrait brutal d'ULTRAM[®] peut donner lieu à des symptômes de sevrage tels que : anxiété, transpiration, insomnie, frissons, douleurs, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes respiratoires supérieurs, piloérection et (rarement) hallucinations. D'autres symptômes ont été notés plus rarement après l'arrêt d'ULTRAM[®] : attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies. L'expérience clinique suggère qu'il est possible de pallier les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement opioïde que l'on arrêtera graduellement en réduisant les doses et en instituant un traitement symptomatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)

ULTRAM[®] est contre-indiqué chez les patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou en ayant pris au cours des 14 jours précédents (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Médicaments qui abaissent le seuil convulsif

Le tramadol peut augmenter le risque de convulsions associées aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), aux antidépresseurs tricycliques (ATC), aux antipsychotiques et à d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif. S'il est justifié sur le plan clinique d'associer le traitement par ULTRAM[®] à un médicament qui affecte le système de neurotransmission sérotoninergique, il est conseillé que le patient fasse l'objet d'une observation attentive, en particulier au début du traitement et pendant l'augmentation de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine**).

Dépresseurs du SNC

L'administration concomitante du tramadol avec d'autres agents à action centrale, y compris l'alcool, les analgésiques à action centrale, les opioïdes et les psychotropes, peut potentialiser les effets dépresseurs sur le SNC (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Carbamazépine

La carbamazépine peut réduire de façon significative l'effet analgésique d'ULTRAM[®]. Comme la carbamazépine accélère le métabolisme du tramadol et que le tramadol est associé à un risque de crises convulsives, l'administration concomitante d'ULTRAM[®] et de carbamazépine est à éviter.

Quinidine

Le tramadol est métabolisé en M1 par le CYP2D6. Or, la quinidine étant un inhibiteur sélectif de cette isoenzyme, l'administration concomitante de quinidine et d'ULTRAM[®] 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 et du CYP3A4

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**) comme la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine, l'amitriptyline (inhibiteurs du CYP2D6), le kétoconazole et l'érythromycine (inhibiteurs du CYP3A4), peut réduire la clairance métabolique du tramadol et augmenter le risque d'effets indésirables graves, notamment les crises convulsives et le syndrome sérotoninergique.

Cimétidine

L'emploi concomitant d'ULTRAM[®] et de cimétidine ne modifie pas de façon cliniquement significative la pharmacocinétique du tramadol. Il n'y a donc pas lieu d'adapter le schéma posologique d'ULTRAM[®].

Digoxine

De rares cas d'intoxication digitalique associée au tramadol ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance.

Coumariniques

L'analyse des données de pharmacovigilance relatives au tramadol a révélé de rares altérations de l'effet de la warfarine, y compris une augmentation du temps de Quick.

L'évaluation périodique du temps de Quick doit être effectuée lorsque les comprimés ULTRAM[®] sont administrés avec des composés apparentés à la warfarine.

Triptans

Compte tenu du mode d'action du tramadol et du risque de syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise lorsqu'ULTRAM[®] est coadministré avec un triptan. Si un traitement concomitant par ULTRAM[®] et un triptan est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de procéder à l'observation attentive du patient, en particulier au début du traitement et pendant l'augmentation de la dose.

Interactions médicament-aliment

L'administration orale d'ULTRAM[®] avec des aliments n'affecte pas significativement son taux d'absorption ni l'ampleur de son absorption. Par conséquent, ULTRAM[®] peut se prendre sans tenir compte des repas.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ULTRAM[®] n'est pas recommandé pour le traitement de la douleur mineure qui est 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.

ULTRAM[®] peut se prendre avec ou sans aliments.

Les comprimés ULTRAM[®] ne doivent pas être administrés en concomitance avec d'autres produits contenant du tramadol.

Étant donné les différences quant aux propriétés pharmacocinétiques, les comprimés ULTRAM[®] ne sont pas interchangeables avec les préparations de tramadol à libération prolongée.

Ne pas dépasser la dose maximale recommandée.

Posologie recommandée et modification posologique

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

Adultes (18 ans et plus)

Chez les patients atteints d'une douleur chronique d'intensité modérée à moyennement sévère ne nécessitant pas un début rapide de l'effet analgésique, on peut améliorer la tolérabilité d'ULTRAM[®] en instaurant le traitement selon le schéma d'ajustement posologique suivant : le traitement par ULTRAM[®] doit débuter à raison de 25 mg/jour (la moitié d'un comprimé ULTRAM[®] sécable) chaque matin, puis on augmente la dose par palier de 25 mg en doses distinctes tous les 3 jours, pour atteindre 100 mg/jour (25 mg q.i.d.). Par la suite, la dose quotidienne totale peut être augmentée de 50 mg, selon la tolérance, tous les 3 jours, pour atteindre 200 mg/jour (50 mg q.i.d.), comme cela est illustré au tableau 1.3 ci-dessous :

Tableau 1.3 : Ajustement posologique initial d'ULTRAM[®] en fonction des journées					
Jours 1 à 3	Jours 4 à 6	Jours 7 à 9	Jours 10 à 12	Jours 13 à 15	Jours 16 à 18
Commencer par 25 mg (le matin) (la moitié d'un comprimé sécable ULTRAM [®])	25 mg b.i.d.	25 mg t.i.d.	25 mg q.i.d.	50 mg t.i.d.	50 mg q.i.d.

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

Pour le sous-groupe de patients chez qui un court délai d'action analgésique est nécessaire, chez qui les avantages du traitement dépassent le risque d'abandon en raison d'effets indésirables associés aux doses initiales plus élevées, on peut administrer ULTRAM[®] à 50-100 mg, au besoin, pour le soulagement de la douleur toutes les quatre à six heures, **sans dépasser 400 mg par jour**.

Insuffisants rénaux

Chez tous les **patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min**, on recommande d'allonger l'intervalle posologique d'ULTRAM[®] à 12 heures, la dose quotidienne maximale étant de 200 mg. Étant donné que seulement 7 % de la dose administrée est éliminée par hémodialyse, **les patients sous dialyse** peuvent recevoir leur dose régulière le jour de la dialyse.

Insuffisants hépatiques

La posologie recommandée chez les patients adultes atteints de cirrhose est de 50 mg toutes les 12 heures.

Patients âgés (> 65 ans)

En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé de plus de 65 ans, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle

posologique en raison de la plus grande fréquence de baisse de fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante et d'autres traitements médicamenteux dans cette population. Pour les patients âgés **de plus de 75 ans**, la posologie totale ne doit pas dépasser 300 mg/jour.

Patients pédiatriques (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ULTRAM[®] n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. Par conséquent, ULTRAM[®] n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Prise en charge de patients ayant besoin de médicament de secours

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

Dose oubliée

Si un patient omet une dose, il doit prendre la dose suivante dès qu'il s'en souvient. S'il est presque le temps de prendre la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose omise aussi. Il doit plutôt prendre la dose suivante prévue. Il ne doit pas compenser la dose omise en doublant une dose.

Arrêt du traitement

Le retrait brutal d'ULTRAM[®] peut provoquer des symptômes de sevrage (voir **ABUS, ADDICTION ET DÉPENDANCE**) tels que : anxiété, transpiration, insomnie, frissons, douleurs, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes respiratoires supérieurs, piloérection et (rarement) hallucinations. Des attaques de panique, une anxiété sévère et des paresthésies ont également été rapportées lors de l'arrêt d'ULTRAM[®], quoique moins fréquemment. L'expérience clinique suggère qu'on peut éviter les symptômes de sevrage en réduisant graduellement la dose d'ULTRAM[®].

SURDOSAGE

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

Symptômes

Les symptômes de surdosage avec ULTRAM[®] sont les suivants : dépression respiratoire, somnolence évoluant vers la stupeur ou le coma, flaccidité musculaire squelettique, peau froide et moite, contraction pupillaire, crises convulsives, bradycardie, hypotension, arrêt cardiaque et décès.

Des décès par surdose ont été signalés dans le cadre de l'abus et du mésusage du tramadol (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Abus, addiction et dépendance**). Une revue d'exposés de cas indique que le risque de surdose fatale est encore majoré quand l'abus de tramadol s'accompagne en même temps d'un abus d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC, incluant les autres opioïdes.

Traitement

L'ingestion d'une surdose unique ou répétée d'ULTRAM[®] peut occasionner un surdosage polymédicamenteux menaçant le pronostic vital; il est donc recommandé de consulter un centre antipoison.

Lors du traitement d'un surdosage d'ULTRAM[®], il faut avant tout maintenir une ventilation suffisante tout en appliquant un traitement de soutien général. Des mesures de soutien (incluant oxygène et vasopresseurs) doivent être prises au besoin face au choc circulatoire et à l'œdème pulmonaire qui peuvent accompagner le surdosage. L'arrêt cardiaque ou les arythmies cardiaques peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation.

La naloxone neutralise certains symptômes du surdosage (pas tous) mais accroît aussi le risque de crises convulsives. Les crises convulsives peuvent être maîtrisées avec du diazépam.

Chez les animaux, des convulsions provoquées par l'ingestion de doses toxiques de tramadol ont été supprimées par des barbituriques ou des benzodiazépines, mais la naloxone les a amplifiées. L'administration de naloxone n'a pas modifié le caractère létal d'un surdosage chez la souris.

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ULTRAM[®] 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 μ -opioïdes et une faible inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine.

L'activité opioïde est attribuable à la faible affinité de la substance mère et à la plus forte affinité du métabolite *O*-déméthylé M1 pour les récepteurs μ -opioïdes. Dans les modèles animaux, le métabolite M1 a un effet analgésique jusqu'à six fois plus puissant que le tramadol et une affinité pour les récepteurs μ -opioïdes 200 fois plus élevée que le tramadol. L'analgésie produite par le tramadol n'est que partiellement neutralisée par la naloxone, antagoniste des opioïdes, dans plusieurs tests 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 (voir **Pharmacocinétique**).

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 d'ULTRAM[®]. Chez l'humain, l'analgésie débute environ dans l'heure suivant l'administration et atteint son pic en deux ou trois heures environ.

Hormis son effet analgésique, ULTRAM[®] peut causer une pléiade de symptômes associés aux opioïdes (étourdissements, somnolence, nausées, constipation, transpiration, prurit). À l'opposé de la morphine, le tramadol ne semble pas causer de libération d'histamine. Aux doses thérapeutiques, ULTRAM[®] n'exerce aucun effet sur la fréquence cardiaque, la fonction ventriculaire gauche ou l'index cardiaque. On a observé des cas d'hypotension orthostatique.

Pharmacocinétique

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

Absorption

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

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du tramadol et du M1 sont obtenues deux jours après une administration q.i.d. Rien ne prouve qu'il se produit une auto-induction (voir la figure 1.1 et le tableau 1.4 ci-après).

Figure 1.1 : Profils de la concentration plasmatique moyenne du tramadol et du M1 après l'administration d'une seule dose orale de 100 mg et après 29 doses orales de 100 mg de chlorhydrate de tramadol q.i.d.

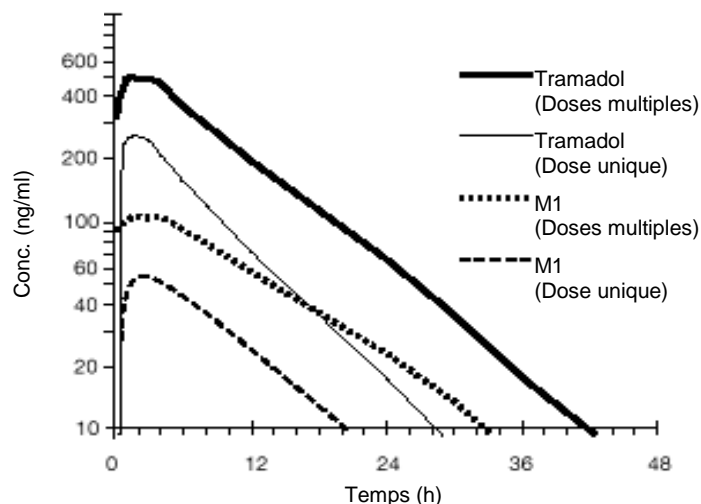


Tableau 1.4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (coefficient de variation, %) du tramadol racémique et du métabolite M1

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

^a DU = dose unique; DM = doses multiples; p.o. = administration par voie orale; i.v. = administration intraveineuse, q.i.d. = quatre fois par jour

^b F représente la biodisponibilité orale du tramadol

^c Ne s'applique pas

^d N'a pas été mesuré

Distribution

Le volume de distribution du tramadol était de 2,6 litres/kg chez les sujets de sexe masculin et de 2,9 litres/kg chez les sujets de sexe féminin, après administration d'une dose de 100 mg par voie intraveineuse. La liaison du tramadol aux protéines plasmatiques humaines est de 20 % environ et semble être indépendante de la concentration jusqu'à concurrence de 10 µg/ml. La saturation de la liaison aux protéines plasmatiques ne s'observe qu'à des concentrations en dehors de la gamme posologique utilisée en clinique.

Métabolisme

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

Environ 7 % de la population affiche une activité réduite de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450. Ces sujets sont des « métaboliseurs lents » de la débrisoquine, du dextrométhorphan et des antidépresseurs tricycliques, entre autres. Selon une analyse pharmacocinétique de population effectuée sur des données issues des études de phase I chez des sujets en santé, les concentrations de tramadol étaient approximativement 20 % plus élevées et les concentrations de M1 40 % plus faibles chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que les inhibiteurs du CYP2D6, comme la fluoxétine et son métabolite la norfluoxétine, l'amitriptyline et la quinidine, inhibent le métabolisme du tramadol à divers degrés. On ne sait pas à quel point ces modifications influent sur l'efficacité et l'innocuité. La coadministration avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et des inhibiteurs de la MAO peut accroître le risque d'effets indésirables, y compris des crises convulsives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et de syndrome sérotoninergique.

Excrétion

Le tramadol est éliminé principalement par métabolisme hépatique et les métabolites sont éliminés essentiellement par les reins. Les demi-vies d'élimination plasmatique terminales moyennes du tramadol racémique et du M1 racémique sont de $6,3 \pm 1,4$ heures et $7,4 \pm 1,4$ heures, respectivement. La demi-vie d'élimination plasmatique du tramadol racémique a augmenté, passant de six heures environ à sept heures après des administrations répétées d'ULTRAM[®].

Populations et états pathologiques particuliers

Pédiatrie

La pharmacocinétique d'ULTRAM[®] n'a pas été étudiée chez les personnes de moins de 18 ans.

Gériatrie

Les personnes âgées de 65 à 75 ans, en bonne santé, obtiennent des concentrations plasmatiques de tramadol et des demi-vies d'élimination comparables à celles observées chez des sujets en bonne santé âgés de moins de 65 ans. Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, les concentrations sériques maximales sont élevées (208 p/r à 162 ng/ml) et la demi-vie d'élimination est plus longue (7 p/r à 6 heures) comparativement aux sujets âgés de 65 à 75 ans. On recommande d'ajuster la dose quotidienne chez les patients âgés de plus de 75 ans (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sexe

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans un contenant hermétique. Conserver entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés ULTRAM[®] contiennent 50 mg de chlorhydrate de tramadol; ils sont de couleur blanche, en forme de capsule, enrobés, et portent l'inscription « ULTRAM » d'un côté et « 06 59 » du côté rainuré. Ils sont offerts en flacons HDPE de 100 comprimés.

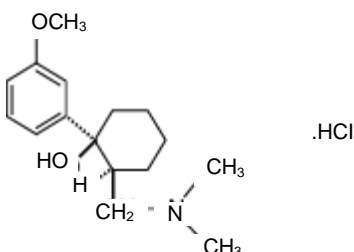
Ingrédients inactifs du comprimé : cire de carnauba, amidon de maïs, hypromellose, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	chlorhydrate de tramadol
Nom chimique :	chlorhydrate de (±) <i>cis</i> -2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexanol
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{16} H_{25} NO_2 \cdot HCl$ et 299,84
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de tramadol se présente sous forme de poudre cristalline inodore de couleur blanche ou blanchâtre. Son point de fusion se situe entre 180 et 184 °C.

ESSAIS CLINIQUES

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

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

Résultats des études

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

ULTRAM[®] a été administré en doses orales uniques de 50, 75 et 100 mg à des patients souffrant de douleurs liées à des interventions chirurgicales ou à une chirurgie dentaire (extraction de molaires incluses).

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

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

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

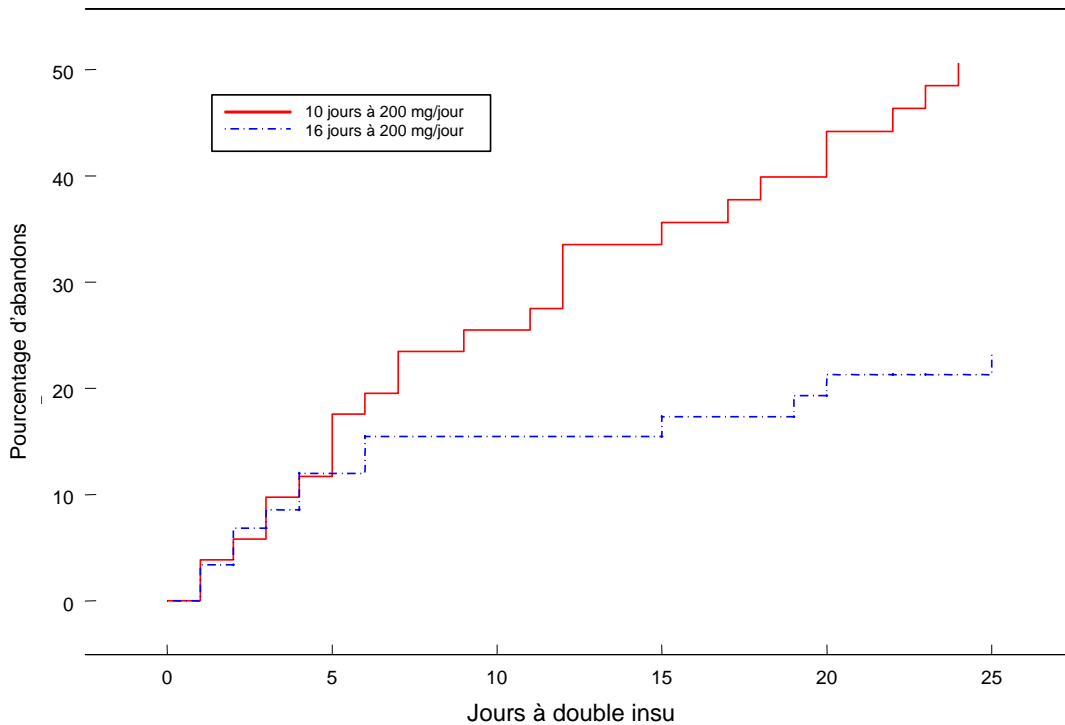
Essais sur l'ajustement posologique

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

Lors d'une étude clinique randomisée et menée à l'insu auprès de 129 à 132 patients par groupe, une période d'ajustement posologique de 10 jours jusqu'à une dose quotidienne d'ULTRAM[®] de 200 mg (50 mg q.i.d), obtenue par paliers de 50 mg tous les 3 jours, entraînait moins d'abandons en raison d'étourdissements ou de vertiges qu'un ajustement posologique en 4 jours seulement ou que l'absence d'ajustement posologique. Dans une autre étude menée auprès de 54 à 59 patients par groupe, ceux qui souffraient de nausées ou de vomissements pendant un ajustement posologique de 4 jours ont été randomisés à un nouvel ajustement posologique du traitement par ULTRAM[®] sur des périodes plus longues.

Un calendrier d'ajustement posologique de 16 jours, avec dose initiale de 25 mg chaque matin et augmentation de la dose par paliers de 25 mg tous les 3 jours, jusqu'à 100 mg/jour (25 mg q.i.d.), suivi d'augmentations par paliers de 50 mg de la dose quotidienne totale tous les 3 jours, jusqu'à 200 mg/jour (50 mg q.i.d.), a entraîné moins d'abandons du traitement quelle que soit la cause par rapport à un calendrier d'ajustement posologique de 10 jours. Voir la figure 2.1.

Figure 2.1 : Protocole CAPSS-047 – Délai avant l'abandon à cause de nausées/vomissements



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

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

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

Dans les études d'interactions médicamenteuses réalisées avec le tramadol, une augmentation substantielle de la toxicité a été observée après prétraitement à l'aide de la tranlycypromine, inhibiteur de la MAO. L'effet antinociceptif du composé a été réduit par l'administration concomitante de barbituriques et d'atropine et quasi éliminé par la tranlycypromine. La physostigmine a potentialisé l'effet antinociceptif d'une dose sous-maximale de tramadol. D'autres interactions médicamenteuses par induction enzymatique ou délogement des sites de liaison aux protéines étaient considérées comme peu probables, étant donné qu'on ne connaît aucune activité inductrice du tramadol sur les enzymes hépatiques et que sa liaison aux protéines est trop faible pour entraver de façon notable la fixation d'autres composés.

Pharmacocinétique

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

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

Le tramadol a été éliminé essentiellement par voie rénale chez les espèces animales étudiées. Après administration orale, l'excrétion fécale avoisinait 13 % chez le rat et le chien, et 80 % des doses de tramadol marqué au ^{14}C ont été éliminées dans l'urine 72 à 216 heures après l'administration. La fraction de tramadol inchangée éliminée dans l'urine est plus élevée chez l'être humain (environ 30 % de la dose) que chez les animaux (environ 1 %).

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Tableau 2.1 : Études de toxicité aiguë – Sommaire

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

APAP = acétaminophène; HPMC = hydroxypropylméthylcellulose; M = mâles; F = femelles; ↑ = augmentation;
↓ = diminution

Toxicité chronique

La toxicité de doses multiples a été étudiée chez le rat et le chien. Le tableau ci-dessous résume les résultats des études de base sur la toxicité chronique.

Tableau 2.2 : Études de toxicité chronique – Sommaire du protocole / Résultats

Espèce/Souche/ Âge/Poids corporel	Nombre par groupe/ Durée/Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Rat CrI:CD® BR, VAF/Plus®	10 3 mois orale (gavage)	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 ml/kg/jour) 2) Tramadol-APAP : 7,5-65 22,5-195 45-390 3) Tramadol : 45 4) APAP : 390	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire, examen ophtalmologique, métabolisme des médicaments, hématologie, coagulation, biochimie clinique, analyse des urines, poids des organes, pathologie macroscopique, histopathologie	<u>Excipient témoin</u> : mortalité (4M) (attribuée à des erreurs posologiques); alopecie (M, F) <u>7,5/65</u> : Alopecie (M, F); ↑ poids du foie (M) <u>22,5/195</u> : mortalité (1M) de cause indéterminée; alopecie (M, F); ↑ poids du foie (M); ↑ légère de la diurèse (F) <u>45/390</u> : alopecie, ↑ salivation, légère augmentation de la diurèse (M, F); légère kaliémie liée au traitement, légère ↓ hématies, ↑ VGM, CGMH, ↑ poids du foie, légère ↓ ALAT et ASAT et ↑ ALP <u>45</u> : alopecie, ↑ salivation (M, F); légère ↓ ALAT et ASAT et ↑ ALP (F). <u>390</u> : ↑ salivation, légère augmentation de la diurèse (M, F); ↑ poids du foie (M); légère ↓ hématie, ↑ VGM, CGMH (M); alopecie, légère kaliémie liée au traitement, légère ↓ ALAT et ASAT et ↑ ALP (F). Autres anomalies : (1) augmentation du poids des reins chez les mâles recevant l'APAP ou l'association tramadol-APAP; (2) réduction du poids des surrénales chez les mâles recevant le tramadol et/ou l'APAP.

ALP = phosphatase alcaline; ALAT = alanine-aminotransférase; APAP = acétaminophène; ASAT = aspartate-aminotransférase; CGMH = concentration globulaire moyenne en hémoglobine; VGM = volume globulaire moyen; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Tableau 2.2 : Études de toxicité chronique – Sommaire du protocole / Résultats (suite)

Espèce/Souche/Âge/ Poids corporel	Nombre par groupe/ Durée/Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Chien beagle	4 3 mois orale (gavage) dose quotidienne fractionnée en deux prises espacées d'environ 5,5 heures	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (1 ml/kg b.i.d.) 2) Tramadol-APAP : 7,5-65 22,5-195 3) Tramadol : 22,5 4) APAP : 195	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire approximative, ECG, examen physique, examen ophtalmologique, absorption des médicaments, hématologie, coagulation, biochimie clinique, analyse des urines, pathologie macroscopique, histopathologie, poids des organes	<u>7,5/65</u> : dose sans effet indésirable observable <u>22,5/195</u> : un chien mâle a été sacrifié à l'état moribond au jour 32 ↓ activité, vomissements de couleur anormale, réduction ou absence de selles, coloration anormale de l'urine, fourrure teintée d'urine, ictère, sang occulte dans les urines ↓ poids corporel au début de l'étude à cause d'une ↓ de la consommation de nourriture, ↓ faible à modérée des hématies, de l'Hb et de l'hématocrite, ↑ VGM, réticulocytes et plaquettes, ↑ faible à modérée ALAT, ALP, GGT et bilirubinurie, changements au niveau du foie, des reins, de la moelle osseuse, de la rate (M) et du thymus (M) chez les deux sexes; tremblement fin, œdème (M); dos voûté, émaciation, ataxie, pâleur, ↑ bilirubine totale (F) <u>22,5</u> : ↓ poids corporel au début de l'étude à cause d'une ↓ de la consommation de nourriture (M, F). <u>195</u> : ↓ poids au début de l'étude à cause d'une ↓ de la consommation alimentaire ↓ faible à modérée des hématies, de l'Hb et de l'hématocrite, ↑ VGM, réticulocytes et plaquettes, ↑ bilirubinurie, changements au niveau du foie, des reins, de la moelle osseuse, de la rate (M) et du thymus (M) chez les deux sexes; légère ↑ ALP, GGT et bilirubine totale (F)

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

ALP = phosphatase alcaline; ALAT = alanine-aminotransférase; APAP = acétaminophène; ASAT = aspartate-aminotransférase; VGM = volume globulaire moyen;

↑ = augmentation; ↓ = diminution; Hb = hémoglobine; Hct = hématocrite; GGT = γ -glutamyl transférase

Carcinogénicité

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

Mutagénicité

Le tramadol s'est révélé non mutagène dans les tests suivants : test d'Ames (activation microsomale) sur Salmonella, test sur des cellules de mammifères (CHO/HPRT), test sur lymphome murin (en l'absence d'activation métabolique), essais de mutation létale dominante chez la souris, test d'aberrations chromosomiques chez le hamster chinois et tests du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de souris et de hamster chinois. Un faible potentiel mutagène a été observé en présence d'activation métabolique dans le test sur lymphome murin et le test du micronoyau chez le rat. Les données globales obtenues à partir de ces tests indiquent que le tramadol n'expose pas les êtres humains à un risque génotoxique.

Études de reproduction

Le tramadol n'a pas altéré la capacité de reproduction quand il a été administré par gavage jusqu'à concurrence de 50 mg/kg (300 mg/m²) à des rats mâles et de 75 mg/kg (450 mg/m²) à des rates. Ces doses équivalent à 1,2 et 1,8 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain (246 mg/m²), respectivement.

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

Aucun effet tératogène lié au médicament n'a été observé chez la progéniture de souris (jusqu'à 140 mg/kg ou 420 mg/m²), de rats (jusqu'à 80 mg/kg ou 480 mg/m²) ou de lapins (jusqu'à 300 mg/kg ou 3 600 mg/m²) traités par le tramadol, par diverses voies. L'embryotoxicité et la fœtotoxicité se sont principalement traduites par une diminution du poids fœtal, une ossification du squelette et une augmentation de côtes surnuméraires avec une dose toxique pour la mère. Des retards transitoires des paramètres du développement ou du comportement ont été observés chez les petits de rates qui ont pu accoucher. La mortalité embryonnaire et fœtale a été rapportée seulement dans une étude sur le lapin, avec une dose de 300 mg/kg (3 600 mg/m²), une dose qui causerait une toxicité maternelle extrême chez le lapin. Les posologies citées pour la souris, le rat et le lapin correspondent à 1,7, à 1,9 et à 14,6 fois, respectivement, la posologie quotidienne maximale chez l'humain (246 mg/m²).

Le tramadol a été évalué dans le cadre d'études périnatales et postnatales chez le rat. Les rats dont la mère avait reçu par gavage des doses de 50 mg/kg (300 mg/m² ou 1,2 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain) avaient un poids plus faible et leur survie a été réduite tôt durant la période de lactation à la dose de 80 mg/kg (480 mg/m² ou 1,9 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain et plus).

Tableau 2.3 : Étude de reproduction – Sommaire

Espèce/Souche (Nombre/groupe)	Voie d'administra- tion/ Durée	Posologie (mg/kg/jour)	Observations	Résultats
Rat Crl:CD [®] BR, VAF/Plus [®] 28/groupe	orale (gavage) jours 6 à 17 de la gestation	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 ml/kg/jour) 2) Tramadol-APAP : 10-87 25-217 50-434 3) Tramadol : 50	Poids maternel, consommation alimentaire, signes cliniques, autopsie, nombre de corps jaunes, d'implantations, de fœtus, de résorptions, pertes avant et après l'implantation, poids des fœtus, anomalies fœtales	<u>10/87</u> : ↓ gain pondéral durant le traitement; ↑ gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓ consommation alimentaire durant le traitement <u>25/217</u> : ↑ alopecie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; ↓ gain pondéral durant le traitement; ↑ gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓ consommation alimentaire durant le traitement <u>50/434</u> : ↑ alopecie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; ↓ gain pondéral durant le traitement; ↑ gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓ consommation alimentaire durant le traitement; ↓ poids des fœtus; ↑ côtes surnuméraires (attribuée au stress de la mère, non au traitement) <u>50</u> : ↑ alopecie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; ↓ gain de poids durant le traitement; ↑ gain de poids durant la période suivant l'administration; ↓ consommation alimentaire durant le traitement; ↓ poids des fœtus Dose à laquelle aucun effet embryotoxique ou fœtotoxique n'a été observé avec l'association tramadol-APAP : 25-217 mg/kg/jour

APAP = acétaminophène; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Risque de dépendance

La possibilité de dépendance physique associée à l'emploi prolongé du tramadol a été évaluée dans le cadre de plusieurs études animales, y compris des études chez la souris, le rat et le singe. Un faible degré de tolérance antinociceptive au tramadol s'est instauré chez les souris, mais avec peu ou pas de signes de dépendance physique. Aucun signe de dépendance n'a été observé dans les études chez le rat. Toutefois, chez les chiens morphinodépendants, les symptômes de sevrage ont été soulagés par le tramadol. Dans les études chez les primates visant à évaluer le potentiel toxicomanogène et les propriétés de renforcement du tramadol, la possibilité que le médicament engendre une dépendance physique a été jugée faible.

RÉFÉRENCES

- Barkin R L. Focus on Tramadol: A Centrally Acting Analgesic for moderate to moderately severe pain. *Formulary*. 1995;30(6):321-325.
- Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A *et al*. A postmarketing surveillance program to monitor ULTRAM[®] (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*. 1999;57:7-22.
- Dalgin PH. Use of tramadol in chronic pain. *Clin Geriatr*. 1997;5(7).
- Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH *et al*. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*. 2001;62(2):113-128.
- Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med*. 1996;101(1A):47S-53S.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13): 879-923.
- Harati Y, Gooch C, Swenson M *et al*. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2000;14(2):65-70.12.
- Harati Y, Gooch C, Swenson M *et al*. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50(6):1842-1846.
- Katz W A. The Role of Tramadol in the Management of Musculoskeletal Pain. *Today's Ther Trends*. 1995;13(3):177-186.
- Katz W A. Pharmacology and Clinical Experience with Tramadol in Osteoarthritis. *Drugs*. 1996;52(Suppl 3):39-47.
- Petrone D, Kamin M, Olson WH. Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: a double-blind, randomized trial. *J Clin Pharm Ther*. 1999;24(2):115-123.
- Raffa RB, Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. School of Pharmacy, Temple University, Penn, USA and Grünenthal GmbH, Aachen, Germany, 1996;3:249-271.
- Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1998;25(7):1358-1363.

Russell IJ, Kamin M, Bennett RM *et al.* Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2000;6(5):250-257.

Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *Journal of Rheumatology* 2000;27(3):772-778).

Schnitzer TJ. Managing chronic pain with tramadol in elderly patients. *Clin Geriatr.* 1999;7(9):35-37,41-45.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ULTRAM®* comprimés de chlorhydrate de tramadol, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ULTRAM® et s'adresse spécialement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur ULTRAM®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ULTRAM® (chlorhydrate de tramadol) est un analgésique, c'est-à-dire un médicament utilisé pour soulager la douleur. Les comprimés ULTRAM® sont prescrits par un médecin pour le soulagement d'une douleur d'intensité modérée ou moyennement sévère. Votre médecin sait si ULTRAM® est un bon choix dans votre cas.

Les effets de ce médicament :

Le chlorhydrate de tramadol, un analgésique opioïde, maintient le soulagement de la douleur pendant plusieurs heures.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre ULTRAM® si vous êtes allergique au tramadol, aux opioïdes ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**). Appelez votre médecin immédiatement en cas de réaction allergique (p. ex. éruption cutanée, urticaire) ou d'effets secondaires sévères ou inhabituels.

ULTRAM® n'est pas indiqué pour une douleur mineure qui peut être soulagée par des analgésiques en vente libre.

Les enfants de moins de 18 ans ne doivent pas prendre les comprimés ULTRAM®.

L'emploi des comprimés ULTRAM® est déconseillé chez les femmes enceintes. On ne sait pas avec certitude les effets que ce médicament peut avoir sur le fœtus.

Les comprimés ULTRAM® ne sont pas recommandés comme prémédication pour une chirurgie obstétricale ni pour l'analgésie après l'accouchement chez les femmes qui

allaitent, car son innocuité chez les nouveau-nés et les nourrissons n'a pas été étudiée.

Si vous avez déjà eu des crises convulsives, si vous présentez une affection qui accroît le risque de convulsions (épilepsie, traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage alcoolique ou médicamenteux), si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase, si vous présentez une infection du système nerveux central ou si vous recevez des antidépresseurs, ne prenez pas ce médicament avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Comme certains autres analgésiques, les comprimés ULTRAM® peuvent entraîner une dépendance. Les comprimés ULTRAM® ne vous conviendraient peut-être pas si vous avez déjà eu des problèmes de toxicomanie, de dépendance ou d'abus de substances. Si c'est le cas, dites-le à votre médecin et à votre pharmacien.

L'ingrédient médicinal est :

chlorhydrate de tramadol

Les ingrédients non médicinaux sont :

cire de carnauba, amidon de maïs, hypromellose, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polysorbate 80, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane

La forme posologique est :

comprimé à 50 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre ULTRAM®, ne manquez pas de dire à votre médecin si vous avez présentement ou avez déjà eu d'autres maladies (troubles du foie ou des reins, problèmes abdominaux ou un traumatisme crânien subi dans le passé), si vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse, si vous allaitez ou si vous prenez d'autres médicaments. Ces renseignements aideront votre médecin à déterminer si ULTRAM® vous convient et quels soins particuliers seront nécessaires durant le traitement.

Des réactions allergiques graves, ou rarement, fatales (p. ex. gonflement des lèvres et de la gorge, ampoules sur la peau et/ou les lèvres ou le cou) ont été signalées chez des patients traités par le tramadol. Il faut obtenir des soins médicaux immédiatement.

Des crises convulsives ont été rapportées aux doses thérapeutiques de tramadol et ce risque peut augmenter à des doses dépassant la limite supérieure habituelle de la dose quotidienne.

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

Vous devez prendre les précautions suivantes pendant votre traitement avec les comprimés ULTRAM® :

Alcool

Ne prenez pas les comprimés ULTRAM® avec une boisson alcoolisée. Si vous consommez régulièrement de l'alcool ou avez des antécédents d'alcoolisme, dites-le à votre médecin.

Conduite automobile ou utilisation de machines

Abstenez-vous de conduire et d'utiliser des machines dangereuses tant que vous ne saurez pas si ULTRAM® occasionne de la somnolence.

Vous devez indiquer à votre médecin et votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments; ils vous diront ce que vous devez faire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent réduire l'efficacité des comprimés ULTRAM® ou entraîner des effets secondaires ou des réactions médicamenteuses.

Les agents qui risquent d'interagir avec ULTRAM® comprennent les suivants :

- l'alcool ou d'autres médicaments sédatifs peuvent accentuer la somnolence causée par le tramadol;
- la carbamazépine, qui peut accélérer le métabolisme du tramadol et atténuer l'effet analgésique;
- les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les antipsychotiques pris en concomitance peuvent abaisser le seuil convulsif;
- la digoxine, la warfarine ou les anticoagulants ressemblant à la warfarine – de rares cas de toxicité ont été rapportés lorsque ces agents ont été administrés en concomitance avec le tramadol.

Si vous prenez d'autres médicaments, vous devez en informer votre médecin et votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle pour adultes :

Vous pouvez prendre les comprimés ULTRAM® avec ou sans aliments. Suivez rigoureusement les directives de votre médecin. Il est très important de ne pas dépasser le nombre de comprimés prescrit.

Votre médecin vous demandera peut-être de commencer le traitement par ULTRAM® à une faible dose et d'augmenter graduellement le nombre de comprimés.

Toutefois, vous ne devez pas prendre plus de 8 comprimés par jour. Une dépression respiratoire (respiration ralentie et peu profonde), des crises

convulsives, une atteinte au foie, un coma, un arrêt cardiaque et la mort sont possibles si vous dépassez ces recommandations. Une surdose importante peut entraîner une toxicité au niveau du foie.

Les prises doivent parfois être plus espacées chez les personnes qui ont des problèmes du rein. Parlez-en à votre médecin.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Le signe le plus important d'un surdosage est une baisse de la respiration (qui devient anormalement lente ou faible) ou une somnolence extrême.

Arrêt du traitement :

Consultez votre médecin pour obtenir des instructions sur l'arrêt graduel du médicament afin d'éviter des symptômes inconfortables tels que anxiété, sueurs, insomnie, frissons, douleur, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes respiratoires supérieurs, hérissément des poils et, rarement, hallucinations.

Si vous prenez les comprimés ULTRAM® depuis plusieurs jours déjà, il ne faut pas cesser brusquement de les prendre.

Il est important de prendre les comprimés ULTRAM® conformément à votre prescription si vous voulez bénéficier pleinement du médicament.

Dose oubliée :

Il est très important de ne pas manquer de doses. Si vous avez manqué une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Par contre, si c'est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez plutôt la prochaine dose prévue. N'essayez pas de compenser la dose omise en doublant la dose suivante. Si vous manquez plusieurs doses de suite, parlez à votre médecin avant de reprendre le médicament.

Ne cherchez pas à obtenir des prescriptions de ce médicament auprès d'un autre médecin à moins que la prise en charge de votre douleur ait été transférée à cet autre médecin.

Si votre douleur s'intensifie, ou que tout autre problème survient à cause de la prise des comprimés ULTRAM®, communiquez immédiatement avec votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

La plupart des médicaments ont des effets secondaires, mais ceux-ci varient d'une personne à l'autre et certaines personnes n'en éprouvent que peu ou pas du tout. Les effets secondaires les plus fréquents des comprimés ULTRAM[®] sont : nausées, vomissements, constipation, mal de tête, étourdissements et somnolence.

Votre médecin peut vous prescrire un laxatif ou un émoullient pour aider à soulager la constipation pendant la prise des comprimés ULTRAM[®]. Si vous avez ce problème, parlez-en à votre médecin.

Si vous ressentez des symptômes graves tels que : réactions allergiques (p. ex. éruption cutanée sévère ou urticaire), battements cardiaques rapides, douleur dans la poitrine, étourdissements, gonflement des jambes, tension artérielle basse, changement de votre état mental, difficulté à respirer, serrement dans la poitrine, respiration sifflante, évanouissements ou autres symptômes graves ou inhabituels, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.

Des effets dus à la dépendance physique, à l'abus ou au sevrage ont été rarement signalés. Voir les symptômes de sevrage énumérés sous « Arrêt du traitement » dans ce dépliant.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ULTRAM[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés ULTRAM[®] à température ambiante (15 à 30 °C).

Ne prenez pas les comprimés ULTRAM[®] après la date limite d'utilisation. Retournez à la pharmacie tous les médicaments périmés.

Gardez ce produit, de même que tous vos médicaments, dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345, ou
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789, ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce dépliant ainsi que la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.jansseninc.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc., au 1 800 567-3331.

Ce dépliant a été préparé par
Janssen Inc.
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

Dernière révision : octobre 2010