

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr **DURELA**[®]

Chlorhydrate de tramadol

Capsules à libération prolongée à 100, 200 et 300 mg

Analgésique opioïde

Fabricant :

Cipher Pharmaceuticals Inc.
209 Oak Park Blvd, Suite 501
Oakville, Ontario
L6H 0M2
Canada

Date de préparation :
19 novembre 2020

Importé et distribué par :

Aralez Pharmaceuticals Canada Inc.
6733 Mississauga Road, Suite 800
Mississauga (Ontario)
L5N 6J5
Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 210666

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS	18
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	25
SURDOSAGE	29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	35
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
ESSAIS CLINIQUES.....	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	40
TOXICOLOGIE	40
RÉFÉRENCES	42

PrDURELA®

Capsules de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée à 100, 200 et 300 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération prolongée 100, 200, 300 mg	Amidon de maïs, laque de calcium D et C rouge n° 7 (E180), laque d'aluminium D et C jaune n° 10, Eudragit NE 30D, laque d'aluminium FD et C bleu n° 2 (E132), gélatine, hypromellose, lactose monohydraté 200 mesh, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone K30, gomme laque, émulsion de siméthicone, glycolate sodique d'amidon, stéarate de sucrose, talc et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DURELA® (capsules de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée) est indiqué pour :

- le soulagement chez l'adulte de la douleur modérée à modérément grave qui requiert un traitement continu pendant quelques jours ou plus.

Personnes âgées (> 65 ans)

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

Les personnes en santé âgées de 65 à 75 ans à qui on administre du tramadol affichent des concentrations plasmatiques de tramadol et des demi-vies d'élimination comparables à celles qui sont observées chez des personnes en santé de moins de 65 ans. DURELA doit être administré avec une plus grande prudence aux patients âgés de plus de 75 ans, en raison du risque accru d'effets indésirables dans cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Enfants et adolescents (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de DURELA n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents. DURELA n'est donc pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles au tramadol, à d'autres analgésiques opioïdes ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
- Patients atteints d'une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. une occlusion intestinale, un rétrécissement), de toute maladie ou de toute atteinte du transit intestinal (p. ex. iléus de n'importe quel type).
- Patients chez qui une chirurgie abdominale est soupçonnée (p. ex. appendicite aiguë ou pancréatite).
- Toute situation où les opioïdes sont contre-indiqués, incluant l'intoxication aiguë avec l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques à action centrale, les opioïdes ou les médicaments psychotropes. Le tramadol peut aggraver la dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire chez ces patients.
- Patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (ou dans les 14 jours suivant un tel traitement).
- Insuffisance rénale ou hépatique grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et/ou classe C de Child-Pugh).
- Patients ayant des douleurs mineures, intermittentes ou de courte durée qui peuvent être traitées avec d'autres médicaments contre la douleur.
- Prise en charge de la douleur périopératoire.
- Patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, d'une maladie pulmonaire obstructive ou d'un état de mal asthmatique.
- Enfants ou adolescents de moins de 18 ans ayant subi une amygdalectomie ou une adénoïdectomie en raison d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- Enfants de moins de 12 ans.
- Il ne faut pas utiliser DURELA pendant la grossesse, le travail, l'accouchement ou l'allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Limites d'utilisation

En raison des risques de dépendance aux opioïdes, d'abus et de mésusage, même lors de l'administration des doses recommandées, et en raison des risques aggravés de surdose et de décès que présentent les préparations opioïdes à libération prolongée, il faut administrer DURELA seulement aux patients chez qui d'autres options thérapeutiques sont inefficaces ou intolérables (p. ex. les analgésiques non opioïdes), ou qui sont autrement inadéquates pour effectuer une prise en charge efficace de la douleur (p. ex. les opioïdes à libération immédiate) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dépendance, abus et mésusage

DURELA est associé à des risques de dépendance aux opioïdes, d'abus et de mésusage pouvant entraîner un surdosage et provoquer le décès. Il faut évaluer le niveau de risque de chaque patient avant de lui prescrire DURELA, et il faut surveiller tous les patients de façon périodique, dans l'éventualité où ces comportements ou troubles se produiraient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). DURELA doit être conservé de façon sécuritaire, afin d'éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

L'utilisation de DURELA peut entraîner une dépression respiratoire grave, mortelle ou potentiellement mortelle. Les nourrissons exposés *in utero* ou par l'intermédiaire du lait maternel risquent de souffrir d'une dépression respiratoire potentiellement mortelle à l'accouchement ou lorsqu'ils sont allaités. Il faut surveiller les patients, dans l'éventualité où une dépression respiratoire se produirait, surtout au début de l'utilisation de DURELA ou après une augmentation de la dose.

Les capsules DURELA doivent être avalées entières; le fait d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les capsules à libération prolongée DURELA peut causer la libération rapide du médicament et l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de chlorhydrate de tramadol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). En outre, informer les patients des dangers liés à la prise d'opioïdes, y compris le danger de surdose mortelle.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose de DURELA, surtout chez les enfants, peut causer une surdose mortelle de chlorhydrate de tramadol (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination, pour obtenir des instructions sur l'élimination adéquate).

Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes

L'utilisation prolongée de DURELA chez la mère durant la grossesse peut causer un syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, qui peut être potentiellement mortel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

La co-ingestion d'alcool et de DURELA peut occasionner une augmentation des concentrations plasmatiques et possiblement une surdose mortelle de chlorhydrate de tramadol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques associés à l'usage concomitant de benzodiazépines ou d'autres agents dépresseurs du SNC

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

- Réserver l'usage concomitant de DURELA et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients pour qui les autres options de traitement sont inadéquates.
- Limiter les doses et la durée au minimum requis.
- Surveiller chez les patients l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

Les capsules DURELA doivent être avalées entières et ne devraient pas être brisées, mâchées, dissoutes ou broyées puisque ceci peut provoquer la libération rapide et l'absorption d'une dose excessive de tramadol, ce qui peut être fatal.

On doit aviser les patients de ne donner des capsules DURELA (chlorhydrate de tramadol) qu'à la personne à qui on l'a prescrit, car un usage inapproprié peut entraîner de graves conséquences médicales, y compris le décès. DURELA doit être conservé de façon sécuritaire afin d'éviter le vol ou le mésusage.

DURELA doit être prescrit seulement par les personnes qui ont de l'expérience dans l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge de patients qui prennent des opioïdes puissants pour le traitement de la douleur, la détection et la prise en charge de la dépression respiratoire, ainsi que l'utilisation d'antagonistes d'opioïdes.

Il faut avertir les patients qu'ils doivent éviter la consommation d'alcool pendant qu'ils prennent DURELA, car le médicament augmente les risques d'effets indésirables graves, notamment la mort.

L'hyperalgésie qui ne répond pas à une augmentation supplémentaire de la dose de chlorhydrate de tramadol peut se produire, surtout lors de l'administration de doses élevées. Il peut être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de tramadol ou de prescrire un autre opioïde.

Risque de crises convulsives

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

- des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (antidépresseurs ISRS ou anorexigènes),
- des antidépresseurs tricycliques (ATC) et autres composés tricycliques (p. ex. cyclobenzaprine, prométhazine),
- d'autres opioïdes.

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

- des inhibiteurs de la MAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**),
- des neuroleptiques, ou
- d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif.

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

Réactions anaphylactoïdes

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

- Patients présentant une dépression respiratoire marquée, des taux sériques élevés de dioxyde de carbone et un cœur pulmonaire
- Patients atteints d'alcoolisme aigu, de *delirium tremens* et de troubles convulsifs
- Patients atteints de grave dépression du SNC, présentant une pression élevée du liquide céphalorachidien ou intracrânienne ou une blessure à la tête
- Grossesse, allaitement ou patientes en phase de travail et d'accouchement

Abus du médicament, toxicomanie, dépendance et mésusage

Comme tous les opioïdes, DURELA est un médicament susceptible d'être utilisé de manière abusive ou de faire l'objet de mésusage, pouvant entraîner un surdosage et provoquer la mort. Par conséquent, DURELA doit être prescrit et manipulé avec prudence.

DURELA doit être pris par voie orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers, et ne doivent pas être mâchés ni écrasés. L'abus de formes orales de médicaments est susceptible d'entraîner des réactions indésirables graves, dont le décès.

Chez tous les patients, il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de dépendance à ces médicaments, avant de leur en prescrire. Chez tous les patients qui reçoivent des opioïdes, il faut surveiller systématiquement les signes de mésusage et d'abus. DURELA ne devrait pas être utilisé chez les patients ayant une dépendance aux opioïdes puisqu'il ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine, même s'il s'agit d'un agoniste opioïde.

Une attention particulière doit être accordée à l'utilisation d'opioïdes, comme DURELA, chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool et de drogues illicites ou de médicaments prescrits. Toutefois, les préoccupations au sujet de l'abus, de la dépendance et du détournement ne doivent pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

Un programme de gestion des risques a été établi afin de soutenir l'utilisation efficace et sans danger de DURELA. Les composantes considérées comme essentielles à ce programme de gestion des risques sont les suivantes :

- a) Engagement à ne pas souligner ni mettre en valeur la classification de DURELA (absence d'une inscription dans une annexe de la LRCDAS) dans son matériel publicitaire ou promotionnel;
- b) Ajout d'un énoncé approuvé par le CCPP suivant le principe du juste équilibre des énoncés dans tout le matériel publicitaire et promotionnel de DURELA;
- c) Garantie que les activités de formation en soins de la santé sur la prise en charge de la douleur avec DURELA comprennent des renseignements équilibrés, fondés sur des données probantes et actualisées. Engagement à prendre les mesures raisonnables pour informer les professionnels de la santé qu'il existe de l'information pour le patient

approuvée par Santé Canada sur les bienfaits et les risques et s'assurer que cette information est facilement accessible au moyen d'une source électronique et/ou sur copie papier.

Dépendance/tolérance

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

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

Le tramadol peut entraîner une dépendance psychologique et physique du même type que la morphine (opioïde μ). Cet agent a été associé à un état de manque, à des comportements toxicophiles et à une accoutumance. Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés en lien avec le tramadol. DURELA ne doit pas être utilisé chez les patients dépendants aux opioïdes. Le tramadol peut ramener une dépendance physique chez les patients qui ont déjà présenté une telle dépendance ou qui ont fait usage d'autres opioïdes sur de longues périodes. Chez les patients ayant tendance à abuser des médicaments ou des drogues ou ayant des antécédents de dépendance aux médicaments ou aux drogues, et chez les patients qui font usage d'opioïdes sur de longues périodes, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par DURELA.

Symptômes de sevrage

Chez les patients qui suivent un traitement prolongé, il faut réduire progressivement la prise du médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour maîtriser la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après une interruption soudaine du traitement ou lors de l'administration d'un antagoniste d'opioïdes. Parmi les symptômes qui peuvent être associés à une interruption soudaine du traitement par un analgésique opioïde, on compte : douleurs musculaires, diarrhée, horripilation, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes abdominales, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose**).

Utilisation chez les patients qui ont une dépendance à la drogue ou à l'alcool

DURELA est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de dépendance. Chez les personnes dépendantes à la drogue ou à l'alcool, que les personnes consomment actuellement ou qu'elles soient en rémission, ce médicament est utilisé adéquatement lorsqu'il sert à la prise en charge de la douleur qui nécessite un analgésique opioïde. Les patients ayant des antécédents de dépendance à la drogue ou à l'alcool peuvent courir un risque accru de devenir dépendants à DURELA, à moins que le médicament ne soit utilisé avec une extrême prudence et en étant bien conscient des risques.

DURELA est destiné à l'usage oral seulement. On pourrait user abusivement des capsules à libération prolongée en brisant, broyant, mâchant, reniflant ou injectant le produit dissous. Ces pratiques entraîneront la libération non contrôlée de l'opioïde et posent un risque important à

l'abuseur pouvant entraîner une surdose et le décès. Ce risque augmente avec l'abus concomitant d'alcool et d'autres substances. Avec l'abus parentéral, les excipients de la capsule pourraient entraîner une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, ainsi qu'un risque accru d'endocardite et de lésion valvulaire cardiaque.

L'abus et la toxicomanie sont des concepts séparés et distincts de la dépendance physique et de la tolérance. De plus, l'abus des opioïdes peut survenir en l'absence d'une véritable toxicomanie et se caractérise par une mauvaise utilisation à des fins non médicales, souvent en association avec d'autres substances psychoactives. La tolérance ainsi que la dépendance physique et psychologique peuvent apparaître à la suite de l'administration répétée d'opioïdes, et ne sont pas en soi une preuve de trouble de toxicomanie ou d'abus.

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

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

Risque de surdosage

DURELA ne devrait pas être pris en dose plus élevée que celle recommandée par le médecin. La prescription judicieuse de tramadol est essentielle à l'utilisation sécuritaire de ce médicament. Chez les patients qui sont déprimés ou suicidaires, on devrait songer à l'utilisation d'analgésiques non narcotiques. Les conséquences potentielles graves d'une surdose de DURELA sont la dépression du système nerveux central, la dépression respiratoire et le décès. En traitant un surdosage, on devrait principalement se concentrer sur le maintien d'une ventilation suffisante ainsi que sur un traitement de soutien général (voir **SURDOSAGE**).

Ne pas prescrire DURELA aux patients suicidaires ou prédisposés à la toxicomanie.

Système endocrinien/métabolisme

Hyponatrémie

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

Appareil digestif

Il a été démontré que le chlorhydrate de tramadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité du côlon. Le chlorhydrate de tramadol peut nuire au diagnostic ou à l'évolution clinique des patients ayant des atteintes abdominales aiguës (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de sevrage néonatal (SSNN) aux opioïdes

L'utilisation prolongée d'opioïdes chez la mère durant la grossesse peut causer des signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez les adultes, le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes peut être mortel.

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

L'utilisation de DURELA est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (notamment les benzodiazépines et l'alcool) :

DURELA doit être utilisé avec prudence et la dose doit être réduite durant l'administration concomitante d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et d'autres tranquillisants, de sédatifs hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde, un coma ou le décès peut se produire.

Des études d'observation ont montré que l'usage concomitant d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité liée aux médicaments en comparaison avec l'emploi d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de leurs propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable avec l'usage concomitant d'autres dépresseurs du SNC et d'analgésiques opioïdes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, il faut prescrire la plus faible dose et la plus courte durée de traitement efficaces pour le traitement concomitant. Chez les patients recevant déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale plus faible de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC que celle indiquée en l'absence d'un opioïde, et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Si le traitement par analgésique opioïde est entrepris chez un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Surveiller étroitement chez les patients l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Aviser les patients et les soignants au sujet des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque DURELA est utilisé avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Aviser les patients de ne pas conduire ou faire fonctionner de la machinerie lourde tant que les effets d'un traitement concomitant par benzodiazépine ou autre dépresseur du SNC et analgésique opioïde n'ont pas été déterminés. Évaluer chez les patients le risque de trouble d'abus de substance, y compris d'abus et de mésusage d'opioïdes, et avertir les patients du risque de surdosage et de décès associé à l'emploi d'autres dépresseurs du SNC comme l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

DURELA ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car ce mélange augmente les risques d'effets secondaires dangereux, notamment le décès (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur grave a un effet antagoniste sur les actions subjectives et de dépression respiratoire des analgésiques opioïdes. Si la douleur cesse soudainement, ces effets peuvent se manifester très rapidement.

Pression intracrânienne accrue ou traumatisme crânien

DURELA doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont une pression intracrânienne accrue ou qui ont subi un traumatisme crânien. Les effets dépresseurs respiratoires des opioïdes incluent en effet la rétention de dioxyde de carbone et la hausse secondaire de la pression du liquide céphalo-rachidien. Ces effets peuvent être considérablement amplifiés chez ces patients. En outre, les altérations pupillaires (myosis), la confusion, le myosis, les vomissements et autres effets secondaires causés par le tramadol peuvent masquer l'existence, l'étendue ou l'évolution de la pathologie intracrânienne. Les cliniciens doivent également être très à l'affût de toute réaction indésirable lorsqu'ils évaluent l'altération de l'état mental chez ces patients s'ils prennent du tramadol (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépression respiratoire**).

Troubles psychomoteurs

DURELA peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite d'une automobile et la manipulation de machinerie lourde. Le patient prenant ce médicament devrait être averti en conséquence. Il faut également aviser les patients au sujet des effets combinés du chlorhydrate de tramadol et d'autres dépresseurs du SNC, ce qui comprend d'autres opioïdes, la phénothiazine, les sédatifs ou les hypnotiques et l'alcool.

Considérations périopératoires

DURELA est contre-indiqué dans le soulagement de la douleur périopératoire. DURELA n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire pour prendre en charge la douleur postopératoire).

Dans le cas d'une cordotomie prévue ou autre intervention de soulagement de la douleur, les patients ne devraient pas être traités avec DURELA pendant au moins 24 heures avant l'opération, et DURELA ne devrait pas être utilisé pendant la période postopératoire immédiate. Les médecins doivent personnaliser le traitement et passer des analgésiques parentéraux aux analgésiques oraux, selon le cas. Si le traitement avec DURELA doit être poursuivi après le rétablissement postopératoire du patient, une nouvelle posologie correspondant aux nouveaux besoins analgésiques doit lui être administrée. Les risques de symptômes de sevrage chez les patients ayant une tolérance aux opioïdes devraient être adressés tel qu'indiqué cliniquement (voir **Symptômes de sevrage**).

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire devrait être prise en charge par un professionnel de la santé ayant une expérience et une formation adéquates (par exemple, un anesthésiste).

Il a été démontré que le chlorhydrate de tramadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques

réduisent la motilité du côlon. L'iléus est une complication postopératoire fréquente, surtout après une intervention chirurgicale intra-abdominale lorsque des analgésiques opioïdes sont utilisés. Il faut surveiller attentivement les signes de motilité réduite du côlon chez les patients en période postopératoire qui reçoivent des opioïdes. Il faut également offrir une thérapie de soutien standard.

DURELA ne doit pas être utilisé au début de la période postopératoire (12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale) à moins que le patient ne soit ambulatoire et que la fonction gastro-intestinale ne soit normale.

Appareil respiratoire

Dépression respiratoire : Il a été signalé que l'utilisation d'opioïdes peut causer une dépression respiratoire grave, mortelle ou potentiellement mortelle, même si le médicament est utilisé selon les recommandations. Si la dépression respiratoire causée par l'utilisation d'opioïdes n'est pas immédiatement reconnue et traitée, elle peut causer un arrêt respiratoire et le décès. La prise en charge de la dépression respiratoire peut inclure la surveillance étroite, les mesures de soutien, ainsi que l'utilisation d'antagonistes d'opioïdes, en fonction de l'état clinique du patient. Le chlorhydrate de tramadol doit être utilisé avec grande prudence chez les patients dont la réserve respiratoire est très faible ou qui sont atteints de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

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

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'utiliser la bonne dose de DURELA et le bon calendrier d'ajustement de la dose. Le fait de surestimer la dose de DURELA lors de la substitution d'un autre produit opioïde peut causer une surdose fatale dès la première administration. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'analgésiques non opioïdes, si les circonstances le permettent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes vulnérables, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Métabolisme ultrarapide du cytochrome (CYP) P450 2D6 : Certaines personnes peuvent présenter un métabolisme lié au CYP2D6 très rapide. Ces personnes convertissent le tramadol plus rapidement que d'autres en son métabolite opioïde plus puissant, le O-déméthyl-tramadol (M1). Cette conversion rapide peut créer des effets secondaires semblables à ceux des opioïdes plus intenses que prévu, notamment une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital (voir **Populations particulières, Femmes qui allaitent; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**). La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 varie considérablement au sein de la population (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et atteintes particulières, Race**).

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

Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique, une complication potentiellement mortelle, peut survenir lors de l'utilisation de produits à base de tramadol, incluant DURELA, en concomitance avec les médicaments sérotoninergiques suivants : ISRS, IRSN, ATC, IMAO (incluant le linézolide et le bleu de méthylène) et les triptans, avec les médicaments qui entravent le métabolisme de la sérotonine (incluant les IMAO) et avec les médicaments qui entravent le métabolisme du tramadol (inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4). Ce syndrome peut se manifester avec la posologie recommandée.

Affections abdominales aiguës

Tout comme avec d'autres analgésiques, l'administration de DURELA peut compliquer l'évaluation clinique des patients présentant une affection abdominale aiguë.

Carcinogénèse et mutagénèse

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

Cardiovasculaire

L'administration de chlorhydrate de tramadol peut causer une hypotension grave chez les patients qui ont de la difficulté à maintenir une tension artérielle adéquate en raison d'une réduction du volume sanguin ou d'une administration simultanée de médicaments comme les phénothiazines et d'autres tranquillisants, les sédatifs ou les hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Chez ces patients, il faut surveiller les signes d'hypotension après le début ou l'ajustement posologique de DURELA.

L'utilisation de DURELA chez les patients atteints de choc circulatoire doit être évitée, car elle peut causer une vasodilatation qui peut réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Prolongation de l'intervalle QTc : L'effet du tramadol sur l'intervalle QT/QTc a été évalué dans le cadre d'une étude spécialisée à répartition aléatoire, à double insu, à quatre permutations, contrôlée par placebo et par groupe témoin positif sur l'ECG à doses multiples chez des sujets sains (N = 62). L'étude a consisté à administrer du tramadol à une dose supra-thérapeutique de 100 mg toutes les 6 heures les jours 1 à 3 (400 mg/jour), une unique dose de 100 mg le jour 4 ou 150 mg toutes les 6 heures (600 mg/jour) les jours 1 à 3 et une unique dose de 150 mg le jour 4. La variation moyenne maximale ajustée en fonction du placebo par rapport à la valeur de référence de l'intervalle QTcF était de 5,5 ms (IC à 90 % : 3,2; 7,8) dans le groupe de traitement à 400 mg/jour et de 6,5 ms (IC à 90 % : 4,1; 8,8) dans le groupe de traitement de 600 mg/jour. Les deux variations sont survenues après 8 h (voir **MODE D'ACTION ET**

PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). L'expérience après la mise en marché de l'utilisation de produits contenant du tramadol comprenait de rares cas d'allongement de l'intervalle QT signalés lors d'une surdose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Rapports de post-commercialisation concernant le tramadol; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui allongent l'intervalle QTc; SURDOSE**).

De nombreux médicaments qui causent un allongement de l'intervalle QTc sont soupçonnés d'augmenter le risque de torsade de pointes. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc produit par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou peut se manifester chez un patient par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle dure, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

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

Les facteurs de risque de torsade de pointes dans la population en général comprennent entre autres les suivants :

- sexe féminin;
- âge de ≥ 65 ans;
- allongement de l'intervalle QT/QTc de base;
- présence de variantes génétiques pathologiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, en particulier le syndrome du QT long congénital;
- antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- cardiopathie (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie du ventricule gauche, cardiomyopathie, trouble de la conduction);
- antécédents d'arythmie (en particulier arythmies ventriculaires, fibrillation auriculaire ou rétablissement récent du rythme après une fibrillation auriculaire);
- déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie);
- bradycardie (< 50 battements par minute);
- événements neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- déficits nutritionnels (p. ex. troubles de l'alimentation, diètes extrêmes);
- diabète sucré;
- neuropathie autonome.

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments qui allongent l'intervalle QTc devraient dispenser des conseils à leurs patients concernant la nature et les effets des changements électrocardiographiques, les maladies et troubles sous-jacents considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicamenteuses démontrées et prévues, les symptômes évocateurs d'une arythmie, les stratégies de gestion du risque et d'autres renseignements touchant l'utilisation du médicament.

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Une fiche de renseignements doit être fournie au patient au moment de lui remettre les capsules DURELA.

Le médecin doit donner les directives suivantes aux patients qui reçoivent DURELA :

1. Les patients doivent être informés que toute ingestion accidentelle ou utilisation par une personne (incluant les enfants) autre que celle à qui le médicament a été prescrit peut engendrer des conséquences graves et même fatales.
2. Les patients doivent être avisés que DURELA contient du tramadol, qui est un analgésique opioïde.
3. Les patients doivent être avisés que DURELA doit être pris seulement tel qu'indiqué. La posologie de DURELA ne doit pas être ajustée sans consulter un médecin.
4. Les capsules DURELA doivent être avalées entières (et non brisées, mâchées, dissoutes ou broyées) en raison du risque d'une surdose mortelle de tramadol.
5. On doit aviser le patient de signaler tout épisode de douleur ou d'effets indésirables lors du traitement. Une posologie personnalisée est essentielle pour tirer le plus de bienfaits possible de ce médicament.
6. Les patients ne doivent pas prendre DURELA avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (tranquillisants, somnifères) car de dangereux effets additifs peuvent surgir, ce qui peut donner lieu à de graves séquelles ou au décès.
7. Les patients doivent être avisés que de rares réactions anaphylactoïdes graves ont été signalées et que les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactoïdes à la codéine ou à d'autres opioïdes pourraient courir un risque accru; ils ne doivent donc pas prendre de tramadol.
8. Les patients doivent être avisés que DURELA peut augmenter le risque de crises convulsives, surtout lorsqu'il est pris à une dose plus élevée que la dose recommandée ou en concomitance avec des ISRS, des antidépresseurs tricycliques ou d'autres composés tricycliques ou autres opioïdes.
9. Il faut conseiller aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien si d'autres médicaments sont utilisés ou seront utilisés avec DURELA.
10. Les patients doivent être avisés que s'ils suivent un traitement par DURELA et qu'un arrêt de traitement est envisagé, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de DURELA plutôt que d'arrêter brusquement la prise du médicament, ceci en raison du risque de symptômes de sevrage.
11. Les patients doivent être avisés des effets indésirables les plus fréquents qui peuvent se manifester lors de la prise de DURELA : constipation, étourdissements, nausées, somnolence et vomissements.

12. Les patients doivent être avisés que DURELA peut causer de la somnolence, des étourdissements ou des états de faiblesse, et peut affaiblir les capacités mentales/physiques requises pour l'exercice de tâches potentiellement dangereuses (p. ex. conduire, utiliser de la machinerie). Il est à conseiller aux patients qui entreprennent un traitement par DURELA ou dont la dose a récemment été ajustée qu'ils doivent éviter de conduire ou d'utiliser de la machinerie à moins d'avoir une tolérance aux effets de DURELA.
13. Les patients doivent être informés du potentiel inhérent d'abus lié à DURELA. Ils doivent protéger ce produit contre le vol ou le mésusage.
14. Les patients doivent être avisés que DURELA ne devrait jamais être donné à toute personne autre que celle à qui il a été prescrit.
15. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer qui tombent enceintes ou qui prévoient l'être de consulter un médecin avant d'entreprendre ou de continuer un traitement par DURELA. Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas utiliser DURELA.

Populations particulières

Groupes vulnérables : Le chlorhydrate de tramadol doit être administré avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool et de médicaments, et administré en doses réduites aux patients affaiblis et aux patients avec atteinte grave de la fonction pulmonaire ou atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdisme, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement de l'urètre.

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

Insuffisance hépatique/biliaire/pancréatique : DURELA 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. DURELA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie du foie.

Femmes enceintes : Des études sur la reproduction animale n'ont révélé aucune preuve de danger pour le fœtus lié au chlorhydrate de tramadol. Toutefois, compte tenu du fait que des études sur les humains n'ont pas été menées, l'innocuité du tramadol pendant la grossesse n'a pas été établie. Puisque le chlorhydrate de tramadol traverse la barrière placentaire, DURELA est contre-indiqué chez les patientes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Le rapport moyen entre la concentration sérique de tramadol dans les veines ombilicales et cette concentration dans les veines de la mère était de 0,83 chez 40 femmes qui ont reçu du tramadol durant le travail. L'emploi prolongé durant la grossesse peut engendrer une dépendance physique et des symptômes de sevrage post-partum chez le nouveau-né. Des cas de crises convulsives néonatales, de syndrome de sevrage néonatal, de mort fœtale et de mortinatalité ont été signalés avec le chlorhydrate de tramadol lors de la période post-commercialisation. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez les adultes, le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes peut être mortel (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes**).

On ignore l'effet du tramadol, s'il en est, sur les phases ultérieures de croissance, de développement et de maturation fonctionnelle de l'enfant. L'emploi de DURELA est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Aucune étude n'a été effectuée chez l'être humain. DURELA traverse la barrière placentaire et est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

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 la dose doit être lente et effectuée sous surveillance médicale pour éviter les événements indésirables graves pour le fœtus.

Allaitement : DURELA est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de tramadol par voie intraveineuse, l'excrétion cumulative dans le lait maternel, dans les 16 heures qui ont suivi l'administration de la dose, a été de 100 µg de tramadol (0,1 % de la dose maternelle) et de 27 µg de M1.

Certaines femmes qui prennent du tramadol présentent un métabolisme très rapide lié au CYP2D6, ce qui peut causer des taux sériques dangereusement plus élevés que prévu de M1 pouvant être transmis au nouveau-né allaité. Par conséquent, l'utilisation maternelle du tramadol peut occasionner des effets indésirables graves, notamment, le décès du nourrisson (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire**).

Travail et accouchement : Compte tenu de la possibilité que les opioïdes traversent la barrière placentaire, DURELA est contre-indiqué durant le travail. Si des opioïdes sont administrés durant le travail, le nourrisson peut présenter une dépression respiratoire. Puisque son innocuité n'a pas été étudiée chez les nouveau-nés et les nourrissons, l'administration du tramadol n'est pas recommandée à titre d'analgésique préopératoire en obstétrique, d'analgésique après l'accouchement ou en tout temps lors de l'allaitement.

Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et qu'ils sont excrétés dans le lait maternel, l'utilisation de DURELA n'est pas recommandée chez les femmes enceintes et pendant le travail et l'accouchement à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques. L'administration d'opioïdes à la mère peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle chez le nouveau-né. Le naloxone, un médicament qui contrecarre les effets des opioïdes, devrait être facilement accessible si DURELA est utilisé dans cette population.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de DURELA n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, l'emploi des capsules DURELA n'est pas recommandé pour les patients de moins de 18 ans. De plus, les patients adolescents (de 12 à 18 ans) qui sont obèses ou souffrent d'affections telles que l'apnée obstructive du sommeil ou une maladie pulmonaire grave peuvent être exposés à un risque accru de problèmes respiratoires graves; l'utilisation de DURELA n'est pas recommandée chez ces patients.

Personnes âgées (> 65 ans) : En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée et de commencer généralement en bas de l'intervalle posologique et d'augmenter la dose lentement, ce qui prend en compte la fréquence plus élevée

de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux. La demi-vie d'élimination du tramadol peut être prolongée chez les patients âgés de plus de 75 ans, ce qui accroît le risque d'effets indésirables (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et atteintes particulières, Personnes âgées**).

Surveillance et épreuves de laboratoires

Non applicable.

EFFETS

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Les effets indésirables les plus fréquents de DURELA sont : constipation, étourdissements, céphalées, nausées, somnolence et vomissements, soit des effets indésirables typiquement associés à d'autres médicaments présentant une activité agoniste de type opioïde.

Effets indésirables du médicament dans les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques 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 effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

DURELA a été administré à un total de 1987 patients lors d'études cliniques. Les études cliniques comprennent quatre études à double insu et une étude en mode ouvert à long terme avec des patients atteints d'ostéoarthrite de la hanche et du genou. Un total de 812 patients étaient âgés de 65 ans et plus.

Le tableau suivant présente les effets indésirables survenus en cours de traitement et signalés par les patients traités avec des doses de 100 à 300 mg lors des quatre études groupées à répartition aléatoire, contrôlées par placebo et à double insu chez des patients présentant des douleurs chroniques non liées au cancer (voir tableau 1).

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables survenus en cours de traitement signalés par au moins 1 % des patients qui ont reçu DURELA à 100-300 mg ou un placebo dans les études à double insu

Terme préféré	100 mg DI (N = 429) %	200 mg DI (N = 434) %	300 mg DI (N = 1054) %	Placebo DI (N = 646) %
Céphalées	23	22	19	20
Infection	7	5	5	9
Asthénie	4	6	9	3
Douleur	4	5	4	5
Douleur au dos	5	3	4	6
Blessure accidentelle	3	1	3	3
Douleurs abdominales	4	3	4	3
Syndrome de la grippe	2	2	2	1
Frissons	0,2	1	3	1
Douleur thoracique	1	1	1	1
Douleur au cou	2	1	0,4	1
Fièvre	1	0,2	2	1
Douleur pelvienne	0,2		1	1
Hypertension	1	3	3	1
Vasodilatation	1	1	3	1
Nausées	16	21	25	6
Constipation	9	14	21	4
Bouche sèche	5	8	13	3
Vomissements	7	10	9	2
Diarrhée	2	2	4	4
Dyspepsie	3	4	5	4
Anorexie	2	5	6	0,2
Troubles dentaires	2	2	1	1
Flatulence	3	0,2	1	1
Troubles gastro-intestinaux	1	1	1	1
Œdème	1	1	1	2
Perte de poids		1	2	0,2
Hyperglycémie	0,2	1	1	1
Œdème périphérique	1	1	1	1
Arthralgie	5	5	5	5
Myalgie	3	1	2	2
Somnolence	12	14	16	4
Étourdissements	10	12	14	5
Insomnie	2	2	5	2
Nervosité	1	2	4	1
Anxiété	1	2	3	1
Dépression	1	1	2	0,3
Paresthésie	2	1	1	1
Syndrome de sevrage			2	1
Apathie			2	0,2
Tremblements		1	1	1
Agitation		0,2	1	
Dépersonnalisation	0,2	0,2	1	0,2
Confusion		1	1	1
Rhinite	1	1	3	2

Terme préféré	100 mg DI (N = 429) %	200 mg DI (N = 434) %	300 mg DI (N = 1054) %	Placebo DI (N = 646) %
Sinusite	1	1	4	3
Pharyngite	2	1	2	1
Bronchite	1	1	3	2
Augmentation de la toux	1	1	1	2
Sueurs	4	5	7	1
Prurit	3	6	7	2
Éruptions cutanées	2	1	3	1
Infection des voies urinaires	1	1	3	1
Anomalie urinaire	1	1	1	1

Sédation : La sédation est un effet secondaire fréquent des analgésiques opioïdes, surtout chez les personnes qui n'ont jamais pris d'opioïdes. La sédation peut également se produire en partie, car les patients se remettent souvent d'une longue fatigue après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients présentent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes dans les trois à cinq jours, et si la sédation n'est pas prononcée, mis à part le besoin d'être rassurés, ils n'auront besoin d'aucun traitement. Si une sédation excessive persiste plus de quelques jours, il faut réduire la dose de l'opioïde et étudier les autres causes possibles. Parmi ces causes, on compte notamment : des médicaments concomitants déprimeurs du SNC, un dysfonctionnement hépatique ou rénal, des métastases cérébrales, une hypercalcémie et une insuffisance respiratoire. Si la dose doit être réduite, il est possible de l'augmenter de nouveau, avec prudence, après trois ou quatre jours, s'il est évident que la douleur n'est pas maîtrisée de façon efficace. Les étourdissements et le déséquilibre peuvent être des résultats de l'hypotension orthostatique, surtout chez les patients âgés ou affaiblis, et ce malaise peut être soulagé si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire fréquent en début de traitement par des analgésiques opioïdes, et on croit qu'elle se produit en raison de l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, de la stimulation de l'appareil vestibulaire et du ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue après un traitement continu aux analgésiques opioïdes. Lors de l'établissement du traitement aux opioïdes pour traiter la douleur chronique, il faut envisager la prescription systématique d'un antiémétique. Chez les patients atteints de cancer, il faut chercher d'autres causes possibles des nausées, notamment, la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétisantes. Les nausées persistantes qui ne répondent pas à une réduction de la dose peuvent être causées par une stase gastrique d'origine opioïde, et peuvent être accompagnées d'autres symptômes, notamment l'anorexie, la satiété précoce, des vomissements et la lourdeur abdominale. Ces symptômes peuvent être soulagés au moyen d'un traitement de longue durée par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Presque tous les patients souffrent de constipation lorsqu'ils prennent des opioïdes de façon persistante. Chez certains patients, surtout les patients âgés ou alités, un fécalome peut se produire. Il est essentiel de conseiller les patients à ce sujet et d'instituer un régime approprié de prise en charge de la fonction intestinale, dès le début d'un traitement de longue durée par opioïdes. Il faut employer des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et d'autres mesures appropriées, selon le cas. Puisque le fécalome peut se présenter comme une

diarrhée par regorgement, il faut exclure la présence de constipation chez les patients qui suivent un traitement par opioïdes, avant d'entamer le traitement contre la diarrhée.

Les effets indésirables suivants se produisent moins fréquemment lors de la prise d'analgésiques opioïdes et comprennent ceux signalés lors des essais cliniques sur DURELA, qu'ils soient ou non liés au chlorhydrate de tramadol.

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

Organisme entier : rigidité du cou, infections virales, réactions allergiques.

Troubles cardiovasculaires : ECG anormal, hypotension, tachycardie.

Troubles digestifs : gastroentérite, nausées et vomissements.

Troubles hémolytiques et lymphatiques : anémie, ecchymoses, dyscrasie sanguine.

Troubles métaboliques et nutritionnels : goutte

Troubles musculosquelettiques : arthrite, arthrose, troubles d'articulation, crampes aux jambes.

Troubles nerveux : labilité émotionnelle, hyperkinésie, hypertonie, pensées anormales, secousses musculaires, vertige, euphorie.

Troubles respiratoires : pneumonie.

Troubles cutanés : troubles capillaires, troubles cutanés, urticaire.

Troubles sensoriels : affection oculaire, trouble de la sécrétion des larmes.

Troubles urogénitaux : cystite, dysurie, anomalie des fonctions sexuelles, rétention urinaire, troubles de la prostate, calculs rénaux.

Anomalies dans les résultats hématologiques et de biochimie clinique

Dans les essais cliniques où des anomalies ont été notées en laboratoire, les résultats d'analyse anormaux suivants ont été signalés à des taux d'incidence > 1,0 % : hyperglycémie, anomalie urinaire.

Les résultats d'analyse anormaux suivants ont été signalés à des taux d'incidence < 1,0 % : GGT, ALT/AST.

Autres manifestations indésirables signalées antérieurement au cours d'essais cliniques ou dans les rapports de post-commercialisation avec les capsules à libération prolongée de chlorhydrate de tramadol

Les effets indésirables qui ont été signalés avec l'utilisation de produits à base de tramadol incluent : réactions allergiques (notamment anaphylaxie, œdème de Quincke et urticaire), bradycardie, convulsions, pharmacodépendance, sevrage du médicament (notamment agitation, anxiété, symptômes gastro-intestinaux, hyperkinésie, insomnie, nervosité, tremblements), hyperréflexivité, hypoactivité, hypoglycémie, hypotension et dépression respiratoire. D'autres effets indésirables qui ont été signalés avec l'utilisation de produits à base de tramadol et pour

lesquels une association causale n'a pas été déterminée comprennent : difficulté à se concentrer, hépatite, insuffisance hépatique, œdème pulmonaire, syndrome de Stevens-Johnson et tendances suicidaires.

Des cas d'hypoglycémie ont été signalés par des patients prenant du tramadol, surtout en présence de facteurs de risque prédisposants tels le diabète, l'insuffisance rénale et un âge avancé. La prudence est de mise quand on prescrit du tramadol aux patients diabétiques. Dans ce cas, un suivi plus serré de la glycémie pourrait s'imposer.

Le syndrome sérotoninergique (dont les symptômes peuvent comprendre : changement d'état mental, hyperréflexie, fièvre, frissons, tremblements, agitation, diaphorèse, crises convulsives et coma) a été signalé avec le tramadol lorsqu'il était utilisé de façon concomitante avec d'autres agents sérotoninergiques comme les ISRS et les IMAO.

Un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, une fibrillation ventriculaire et une tachycardie ventriculaire ont été signalés lors de l'utilisation après la mise sur le marché.

Symptômes de sevrage

Des symptômes de sevrage peuvent survenir si le tramadol est arrêté brusquement. Parmi ces symptômes, on trouve notamment : anxiété, transpiration, insomnie, raideurs, douleur, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes touchant les voies respiratoires supérieures, horripilation et rarement, hallucinations. D'autres symptômes ont été notés moins fréquemment après l'arrêt du tramadol, notamment : crises de panique, anxiété grave et paresthésies. L'expérience clinique porte à croire qu'on peut soulager les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement par opioïde, puis en diminuant progressivement la dose administrée 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 induire son propre métabolisme chez l'être humain, les concentrations plasmatiques maximales observées après l'administration de doses orales multiples étant plus élevées que les taux prévus d'après les données sur les doses uniques. Le tramadol induit légèrement les voies métaboliques de certains médicaments chez des espèces animales.

Interactions médicament-médicament

Interactions avec les benzodiazépines et dépresseurs du système nerveux central (SNC)

En raison de leurs effets pharmacologiques additifs, l'usage concomitant de benzodiazépines ou autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêta-bloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès.

Réserver l'usage concomitant de ces agents aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates. Limiter les doses et les durées au minimum requis. Surveiller étroitement les patients pour déceler l'apparition de signes de dépression respiratoire et de sédation (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec**

les dépresseurs du système nerveux central (notamment les benzodiazépines et l'alcool) et Troubles psychomoteurs). DURELA ne doit pas être pris avec de l'alcool car cette utilisation concomitante pourrait augmenter le risque d'apparition d'effets secondaires dangereux.

Inhibiteurs de la MAO

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

Médicaments qui abaissent le seuil des crises convulsives

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

Carbamazépine

Les patients prenant de la carbamazépine peuvent présenter une réduction significative de 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 DURELA et de carbamazépine n'est pas recommandée.

Quinidine

Le tramadol est métabolisé en M1 par le CYP2D6. Or, la quinidine étant un inhibiteur sélectif de cette isoenzyme, l'administration concomitante de quinidine et de produits à base 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 médicamenteuses *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. quinidine, fluoxétine, paroxétine, amitriptyline) peuvent inhiber le métabolisme du tramadol, entraînant une augmentation de la concentration sérique du tramadol et une concentration réduite de son métabolite O-déméthylé (M1). La coadministration de quinidine n'a pas diminué les effets analgésiques du tramadol dans les modèles expérimentaux humains pour la 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 au tramadol.

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et/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 accroître ainsi le risque d'effets indésirables graves, y compris les convulsions, le syndrome sérotoninergique et l'allongement de l'intervalle QTc, qui peuvent entraîner des arythmies cardiaques.

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

L'utilisation concomitante de DURELA avec des médicaments qui allongent l'intervalle QTc doit être évitée. Parmi les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à une torsade de pointes figurent entre autres les produits de la liste qui suit. Les classes chimiques/pharmacologiques sont indiquées si certains, mais pas nécessairement la totalité, des membres de la classe ont été mis en cause dans l'allongement de l'intervalle QTc ou la torsade de pointes :

- antiarythmiques de la classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de la classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de la classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, risperidone);
- antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques tels que l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline);
- opioïdes (p. ex. méthadone);
- antibiotiques macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus);
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacin, lévofloxacin, ciprofloxacine);
- pentamidine;
- antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine);
- antifongiques de la classe des azoles (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex. ondansétron);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib);
- trioxyde d'arsenic;
- inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex. vorinostat);
- agonistes des récepteurs β 2-adrénérgiques (p. ex. salmétérol, formotérol).

Médicaments qui ont des effets sur les électrolytes

L'utilisation de DURELA avec des médicaments qui peuvent réduire les niveaux d'électrolyte doit être évitée dans la mesure du possible. Les médicaments qui peuvent réduire les niveaux d'électrolytes comprennent, mais sans s'y limiter, les suivants :

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

La liste ci-dessus de médicaments pouvant avoir des interactions n'est pas exhaustive. Il convient de consulter des sources d'information récentes pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QTc, inhibent ou causent une baisse du niveau des électrolytes, de même que les médicaments plus anciens qui, selon des études récentes, exercent de tels effets. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; EFFETS INDÉSIRABLES, Rapports de post-commercialisation concernant le tramadol; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**).

Cimétidine

L'administration concomitante de tramadol et de cimétidine est associée à une légère prolongation de la demi-vie du tramadol, mais aucune modification du schéma posologique de DURELA n'est recommandée.

Digoxine

De rares cas d'effets toxiques ont été signalés lors de la coadministration de tramadol et de digoxine.

Inhibiteurs de la protéase, p. ex. le ritonavir

Le ritonavir en coadministration peut augmenter la concentration sérique du tramadol, entraînant des effets toxiques liés au tramadol.

Warfarine et autres anticoagulants de type coumarine

On a signalé de rares cas d'altération des effets de la warfarine, y compris l'augmentation du temps de prothrombine, lors de la coadministration du tramadol et de la warfarine. Bien que de tels changements aient généralement été de signification clinique limitée pour les produits individuels, une évaluation périodique du temps de prothrombine devrait être effectuée lorsque DURELA et les composés apparentés à la warfarine sont coadministrés.

Agents sérotoninergiques

L'administration concomitante de tramadol et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, une affection qui peut mettre la vie en danger (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interactions médicament-aliment

La vitesse et le degré d'absorption des capsules DURELA (300 mg) sont les mêmes suivant l'administration par voie orale avec ou sans nourriture. Les capsules DURELA peuvent donc être prises sans tenir compte des repas.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicament-style de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il faut administrer DURELA seulement aux patients chez qui d'autres options thérapeutiques sont inefficaces ou intolérables (p. ex. analgésiques non opioïdes) ou qui sont autrement inadéquates pour effectuer une prise en charge efficace de la douleur (p. ex. opioïdes à libération immédiate).

Les capsules DURELA doivent être avalées entières; le fait d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les capsules à libération prolongée de DURELA peut causer la libération rapide du médicament et l'absorption d'une dose potentiellement fatale de chlorhydrate de tramadol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Toutes les doses d'opioïdes risquent d'entraîner des effets indésirables, fatals ou non. Plus la dose est élevée, plus le risque est grand. Pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse et non palliative, il est recommandé de ne pas excéder une dose quotidienne maximale de DURELA de 300 mg (50 milligrammes d'équivalent de morphine). Il faut évaluer le niveau de risque de chaque patient avant de lui prescrire DURELA, car la probabilité de survenue d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, du niveau de douleur ainsi que du seuil de tolérance du patient. De plus, le niveau de douleur devrait être évalué régulièrement afin de confirmer la dose la plus appropriée et la nécessité de continuer d'utiliser DURELA (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose et abandon du traitement).

Considérations posologiques

Il n'est pas recommandé de prendre plus d'une dose dans un intervalle de 24 heures; l'ingrédient actif contenu dans les capsules DURELA est libéré de manière continue durant 24 heures.

Il faut utiliser DURELA (capsules à libération prolongée de chlorhydrate de tramadol) avec précaution dans les 12 dernières heures de la période préopératoire et dans les premières 12 à 24 heures de la période postopératoire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations peropératoires**).

DURELA n'est pas recommandé pour le traitement de la douleur mineure ou de la douleur aiguë de courte durée, qui peuvent être soulagées adéquatement par des analgésiques moins puissants, lorsque le risque d'effets secondaires liés aux opioïdes n'est pas justifié en regard du bienfait escompté.

DURELA peut être pris avec ou sans nourriture, avec un verre d'eau.

En raison de différences possibles dans les propriétés pharmacocinétiques, les capsules DURELA ne sont pas interchangeables avec d'autres produits contenant du tramadol à libération prolongée.

On ne doit pas excéder la dose quotidienne maximale recommandée de DURELA.

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

Administration

Les capsules DURELA doivent être avalées entières et ne doivent pas être brisées, mâchées, dissoutes ou broyées puisque ceci peut provoquer la libération rapide du médicament et l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de tramadol.

DURELA n'est pas indiqué pour une administration par voie rectale.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes : La dose initiale habituelle de DURELA est une capsule de 100 mg par jour. Si un soulagement adéquat de la douleur n'a toujours pas été obtenu, la dose devrait être augmentée graduellement. La dose quotidienne maximale recommandée est de 300 mg.

Généralités : DURELA est conçu pour permettre une seule dose quotidienne, soit une dose dans un intervalle de 24 heures. Le traitement par DURELA doit être entrepris avec la dose la plus faible (100 mg). La dose quotidienne maximale est de 300 mg.

L'ajustement de la posologie est la clé du succès dans le traitement par les analgésiques opioïdes. L'optimisation des doses en fonction du soulagement de la douleur de l'individu doit cibler l'administration régulière de la dose la plus faible de tramadol à libération contrôlée (DURELA) qui produira comme résultat global un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets secondaires tolérables.

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient. Chez les patients recevant DURELA, il est recommandé que la posologie soit ajustée lentement, en laissant généralement passer un intervalle de 5 jours entre chaque ajustement posologique jusqu'à l'obtention d'un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets secondaires tolérables.

Patients qui ne reçoivent pas d'opioïdes ou de produits contenant du tramadol à libération prolongée : La dose initiale de DURELA pour les patients qui n'ont jamais pris d'opioïdes ou de produits à base de tramadol à libération immédiate est de 100 mg par 24 heures.

Patients qui reçoivent actuellement des opioïdes ou du tramadol à libération immédiate : Les patients qui prennent actuellement d'autres opioïdes ou d'autres préparations orales de tramadol à libération immédiate peuvent passer aux capsules DURELA à la même posologie ou à la posologie la plus faible et la plus proche de la dose quotidienne totale de tramadol.

Personnes âgées : Puisque la demi-vie d'élimination du tramadol peut être plus longue chez les patients âgés, une dose initiale de 100 mg par jour est recommandée. La dépression respiratoire s'est déjà produite chez des patients âgés, après l'administration d'une première dose élevée d'opioïdes, lorsqu'il s'agissait de patients qui ne toléraient pas les opioïdes ou lorsque les opioïdes étaient co-administrés avec d'autres agents dépresseurs de la respiration. La première dose de DURELA doit être faible, et cette dose peut être lentement ajustée jusqu'à obtention de l'effet souhaité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

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

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique : La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée en cas de maladie rénale et/ou hépatique. Une dose initiale de 100 mg par jour est recommandée. L'augmentation posologique devrait se faire sous surveillance étroite. Le tramadol est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et/ou classe C de

Child-Pugh, voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

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

Si des médicaments de secours sont nécessaires pour des épisodes de douleur lors des ajustements appropriés de la dose de DURELA, des agents comme de l'acétaminophène, de l'ibuprofène ou du tramadol à libération immédiate peuvent être administrés. Les produits à base de fentanyl ne devraient pas être utilisés comme médicament de secours chez les patients qui prennent DURELA. Si le tramadol à libération immédiate est utilisé comme médicament de secours, la dose quotidienne totale de tramadol ne doit pas dépasser 300 mg. Le choix du médicament de secours devrait être basé sur l'état de chaque patient. Pour les patients chez qui la posologie a été augmentée à la dose d'entretien recommandée sans avoir obtenu un effet analgésique adéquat, la dose quotidienne totale peut être augmentée, et ce, dans la mesure où les effets secondaires le permettent.

Ajustement posologique :

L'ajustement posologique est la clé de la réussite du traitement par analgésiques opioïdes.

L'optimisation adéquate des doses, calculée pour chaque cas en fonction du soulagement de la douleur, doit viser l'administration de la dose la plus faible possible qui permettra d'atteindre l'objectif global du traitement, soit le soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.

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

Ajustement ou réduction de la dose et abandon du traitement :

La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, se produit habituellement lors de l'administration d'opioïdes, notamment DURELA, sur une longue période. Des symptômes de sevrage (d'abstinence) peuvent survenir à la suite d'une interruption soudaine du traitement. Parmi ces symptômes, on peut noter les douleurs musculaires, la diarrhée, l'horripilation, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes abdominales, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements. Les autres symptômes qui ont été observés moins fréquemment avec l'arrêt de DURELA comprennent : crises de panique, anxiété grave et paresthésies.

Après un soulagement efficace de la douleur modérée à intense, des tentatives périodiques de réduction de la dose d'opioïde doivent être faites. Une réduction des doses ou une interruption complète du traitement peuvent devenir possibles en raison d'un changement de l'état du patient ou de son état mental. Chez les patients qui suivent un traitement de longue durée, il faut réduire progressivement la dose du médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour maîtriser la douleur. Chez les patients qui suivent un traitement approprié aux analgésiques opioïdes et chez qui on réduit progressivement la dose du médicament, ces symptômes sont habituellement légers

(voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La réduction de la dose doit être effectuée sous surveillance médicale.

Le patient doit être informé que la réduction de la dose ou l'arrêt de la prise des opioïdes diminue leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être repris, le patient doit commencer à la dose la plus faible et l'augmenter progressivement pour éviter un surdosage.

Les analgésiques opioïdes ne peuvent être que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, la névralgie post-zostérienne, les douleurs lancinantes, la douleur liée à l'activité et certaines formes de maux de tête. Cela ne veut pas dire que les patients atteints d'un cancer avancé qui souffrent de certaines de ces formes de douleur ne devraient pas avoir droit à un essai adéquat d'analgésiques opioïdes, mais il pourrait être nécessaire de diriger ces patients vers d'autres formes de traitement de la douleur plus tôt.

Élimination

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

Il ne faut jamais jeter DURELA aux ordures ménagères. Pour éliminer le médicament, on recommande de profiter d'un programme de récupération offert dans les pharmacies. Les doses non utilisées ou expirées de DURELA doivent être adéquatement éliminées, dès que le médicament n'est plus nécessaire, afin de prévenir l'exposition accidentelle chez d'autres personnes, notamment les enfants et les animaux de compagnie. Si la conservation temporaire est nécessaire, avant l'élimination, il est possible d'obtenir à la pharmacie un récipient scellé, à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour objets contaminés ou une boîte de médicaments verrouillable.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il devrait prendre sa dose suivante à l'heure habituelle et en quantité normale.

SURDOSAGE

Des décès causés par un surdosage ont été signalés avec l'abus et le mésusage du tramadol, en ingérant, inhalant, ou injectant des capsules écrasées. Une revue des rapports de cas a indiqué que le risque de surdosage mortel augmente davantage lorsque le tramadol est pris abusivement conjointement avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC, incluant d'autres opioïdes.

Symptômes de surdosage

Un surdosage aigu avec le tramadol peut se manifester par une dépression respiratoire, une somnolence progressant vers la stupeur ou le coma, la flaccidité des muscles squelettiques, une peau froide et moite, une contraction des pupilles, la bradycardie, l'hypotension et le décès. De plus, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés lors d'un surdosage.

Traitement d'un surdosage

Dans le traitement du surdosage, on doit principalement se concentrer sur le rétablissement de la perméabilité des voies respiratoires et le maintien d'une ventilation adéquate avec des mesures de soutien générales. Les mesures de soutien (y compris oxygène et vasopresseurs) doivent être

employées dans la prise en charge du choc circulatoire et de l'œdème pulmonaire accompagnant un surdosage tel qu'indiqué. Un arrêt cardiaque ou des arythmies peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation.

Bien que la naloxone puisse inverser certains symptômes, mais pas tous, causés par un surdosage au tramadol, le risque de crises convulsives est aussi accru avec l'administration de naloxone.

Seule une faible quantité de tramadol est éliminée du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. Par conséquent, l'hémodialyse ou l'hémofiltration seules pour le traitement d'une intoxication aiguë au tramadol ne sont pas adéquates.

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 norépinéphrine et de la sérotonine.

L'activité opioïde est attribuable à la fois à la faible affinité de liaison du composé mère et à la plus forte affinité de liaison du métabolite O-déméthylé M1 pour les récepteurs opioïdes μ . Dans les modèles animaux, le métabolite M1 a un effet analgésique jusqu'à six fois plus puissant que le tramadol et une affinité de liaison pour les récepteurs opioïdes μ 200 fois plus élevée que le tramadol. L'analgésie produite par le tramadol n'est que partiellement neutralisée par la naloxone, antagoniste des opiacés, dans plusieurs tests menés 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 norépinéphrine et de la sérotonine, tout comme certains autres analgésiques opioïdes. Ces mécanismes pourraient contribuer indépendamment au profil analgésique global du tramadol. La relation entre l'exposition au tramadol et au métabolite M1 et l'efficacité n'a pas été évaluée dans les études cliniques sur DURELA.

Hormis son effet analgésique, l'administration de tramadol peut causer une pléiade de symptômes similaires à ceux associés aux opioïdes (notamment étourdissements, somnolence, nausées, constipation, transpiration et prurit). Contrairement à la morphine, le tramadol 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.

Pharmacodynamie

L'administration de naloxone antagonise partiellement les effets antinociceptifs et analgésiques du tramadol sur les humains et les animaux, ce qui indique une contribution des mécanismes analgésiques non opioïdes. Chez l'animal et l'humain, les effets du tramadol sont atténués par la yohimbine, un antagoniste des α 2-adrénocepteurs. Chez les animaux, la risantérine, un antagoniste de la sérotonine, réduit l'effet antinociceptif du tramadol. Ceci indique que la modulation des voies inhibitrices monoaminergiques de la douleur dans la corne dorsale de la moelle épinière contribue potentiellement à l'effet analgésique du tramadol, en plus de produire un effet opioïdérique.

Système nerveux central

Le chlorhydrate de tramadol en capsules à libération prolongée produit une dépression respiratoire, car il a un effet direct sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une réduction de la réactivité de centres du tronc cérébral aux augmentations de la tension de CO₂ et à la stimulation électrique.

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

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

Appareil digestif et autres muscles lisses

Le chlorhydrate de tramadol en capsules à libération prolongée cause une réduction de la motilité digestive et une augmentation du tonus des muscles lisses de l'antre du pylore et du duodénum. La digestion d'aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives sont diminuées. Le péristaltisme du côlon est réduit, tandis que le tonus peut augmenter jusqu'à créer des spasmes, ce qui cause de la constipation. Parmi les autres effets d'origine opioïde, on compte une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, des spasmes du sphincter d'Oddi et des élévations transitoires des taux sériques d'amylase.

Système cardiovasculaire

Le chlorhydrate de tramadol en capsules à libération prolongée peut causer la libération d'histamines, avec ou sans vasodilatation périphérique. Parmi les signes de la libération d'histamines ou de la vasodilatation périphérique, on note le prurit, le rougissement du visage, la rougeur des yeux, l'hyperhidrose et/ou l'hypotension orthostatique.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude d'évaluation de l'ECG à répartition aléatoire, à double insu, à quatre permutations, contrôlée par placebo et par groupe témoin positif et à doses multiples réalisée chez des sujets sains (N = 62), les traitements au tramadol suivants ont été mis à l'essai :
A) 100 mg toutes les 6 h les jours 1 à 3 (400 mg/jour) et 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 et une dose unique de 150 mg le jour 4. La dose maximale de DURELA est de 300 mg/jour. Dans les deux groupes de traitement, la différence maximale de variation moyenne de l'intervalle QTcF de référence par rapport au

placebo survenait à 8 h : 5,5 ms (IC à 90 % : 3,2; 7,8) dans le groupe de traitement de 400 mg/jour et 6,5 ms (IC à 90 % : 4,1; 8,8) dans le groupe de traitement de 600 mg/jour. Les deux groupes de traitement se situaient dans les limites du seuil de 10 ms pour l'allongement de l'intervalle QT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; EFFETS INDÉSIRABLES, Rapports de post-commercialisation concernant le tramadol; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui allongent l'intervalle QTc; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la dose; SURDOSAGE**).

Système endocrinien

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

Système immunitaire

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

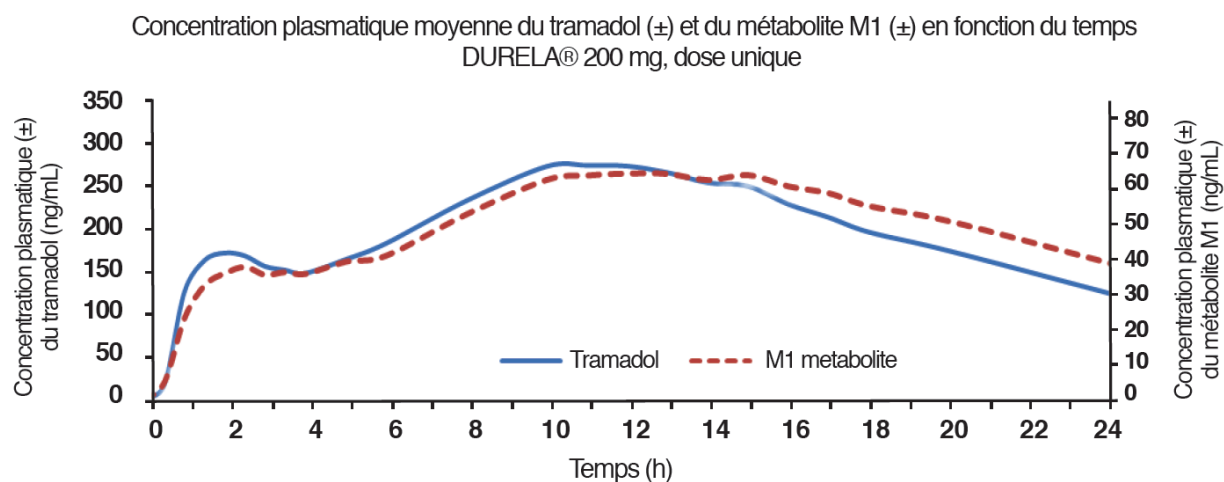
Pharmacocinétique

L'activité analgésique du tramadol est due à la fois au médicament mère et au métabolite M1. DURELA est administré en tant que racémate et le tramadol et M1 sont tous deux détectés dans la circulation. On a pu démontrer que la C_{\max} et l'ASC de DURELA sont proportionnelles à la dose orale administrée lorsque celle-ci va de 100 à 300 mg chez des sujets en santé.

Absorption : Après l'administration d'une dose unique de DURELA, la T_{\max} est atteinte en environ 12 heures.

Lors de la prise d'une capsule DURELA, du tramadol est libéré rapidement parce que la capsule contient un noyau à libération immédiate.

Figure 1 : Concentration moyenne de tramadol et de son métabolite M1 pour les capsules DURELA de 200 mg à dose unique



Le tramadol contenu dans le noyau à libération immédiate de DURELA est libéré rapidement après l'administration de DURELA. La concentration plasmatique initiale en fonction du temps de DURELA est semblable à celle des formulations de tramadol à libération immédiate. La libération de tramadol est ensuite continue durant 24 heures.

La C_{max} et l'ASC moyennes de DURELA après une dose unique de 300 mg administrée à jeun étaient de 422 ng/mL et de 9644 ng·hr/mL respectivement; la demi-vie était d'environ 9 heures.

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques de DURELA

Paramètres pharmacocinétiques moyens (% de CV) à l'état d'équilibre (N = 22)		
Paramètre	Tramadol	O-déméthyl-tramadol (métabolite M1)
ASC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	6600 (25 %)	1683 (31 %)
C _{max} (ng/mL)	364 (21 %)	87 (32 %)
C _{min} (ng/mL)	165 (35 %)	52 (32 %)
T _{max}	9,7 (18 %)	10,8 (22 %)
% de fluctuation	75 (29 %)	51 (33 %)

ASC₀₋₂₄ : Surface sous la courbe dans un intervalle posologique de 24 heures

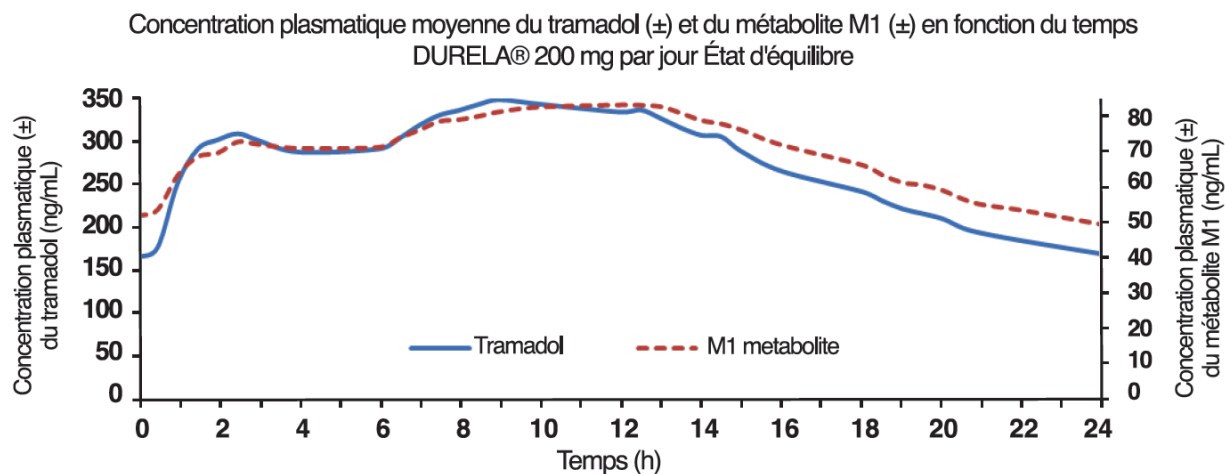
C_{max} : Concentration maximale dans un intervalle posologique de 24 heures

C_{min} : Concentration minimale dans un intervalle posologique de 24 heures

T_{max} : Délai d'obtention de la concentration maximale

Les concentrations plasmatiques du tramadol et du métabolite M1 atteignent un état d'équilibre dans les 5 jours suivant le début de la prise d'une dose unique quotidienne.

Figure 2 : Concentration plasmatique moyenne du tramadol et du métabolite M1 à l'état d'équilibre pour les capsules DURELA à 200 mg par jour



La vitesse et le degré d'absorption des capsules DURELA (300 mg) sont les mêmes suivant l'administration par voie orale avec ou sans nourriture. Les capsules DURELA peuvent donc être prises sans tenir compte des repas.

Distribution : Le tramadol a une grande affinité pour les tissus ($V_d = 203 + 40 \text{ L}$) et le taux de liaison aux protéines plasmatiques 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 glucuronidation ou la sulfatation dans le foie. Seul un métabolite (mono-O-desméthyltramadol – dénoté M1) est pharmacologiquement actif. La formation de M1 dépend de l'isoenzyme CYP2D6 et peut être inhibée, ce qui peut avoir une incidence sur la réponse thérapeutique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Élimination : Environ 30 % de la dose est excrétée intacte dans l'urine, tandis que 60 % de la dose l'est sous forme de métabolites. Le reste de la dose est excrété soit sous forme de métabolites non identifiés, soit sous forme de métabolites impossibles à extraire.

Populations et pathologies particulières

Enfants et adolescents : L'innocuité et l'efficacité de DURELA n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents. Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre des capsules DURELA.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique de DURELA n'ont pas été étudiés. Les personnes en santé, âgées de 65 à 75 ans, à qui on administre une formulation à libération immédiate de tramadol, ont des concentrations plasmatiques de tramadol et des demi-vies d'élimination comparables à celles qui sont observées chez des personnes en santé âgées de moins de 65 ans. Les patients âgés de plus de 75 ans affichent des concentrations

plasmatiques maximales légèrement plus élevées (208 vs 162 ng/mL) et une demi-vie d'élimination légèrement plus longue (7 vs 6 heures) comparativement aux patients âgés de 65 à 75 ans. On recommande de procéder à l'ajustement posologique de 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. Suivant l'administration intraveineuse d'une dose de 100 mg de tramadol, la clairance plasmatique s'établissait à 6,4 mL/min/kg chez les hommes et à 5,7 mL/min/kg chez les femmes. À la suite d'une dose orale unique et, après avoir ajusté la dose en fonction du poids corporel, les femmes avaient une concentration maximale de tramadol 12 % plus élevée et une surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps 35 % plus élevée que les hommes. Cet écart n'est pas susceptible d'être cliniquement significatif.

Race : Certains patients qui prennent du tramadol ont un métabolisme très rapide lié au CYP2D6, en raison d'un génotype particulier. Ces personnes convertissent le tramadol en son métabolite opioïde actif, le M1, plus rapidement et de façon plus complète que d'autres personnes, ce qui crée des taux sériques de M1 plus élevés que d'habitude. La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 varie considérablement, et on estime qu'il est présent dans 0,5 % à 1 % de la population chinoise, japonaise et hispanique, dans 1 % à 10 % de la population de race blanche, dans 3 % de la population afro-américaine, et dans 16 % à 28 % des populations nord-africaines, éthiopiennes et arabes. Il n'existe aucune donnée pour d'autres groupes ethniques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, Populations particulières, Femmes qui allaitent**).

À l'opposé, certains patients sont porteurs du phénotype de métaboliseurs lents lié au CYP2D6 et ne convertissent pas le tramadol en son métabolite actif, le M1, suffisamment pour bénéficier de l'effet analgésique du médicament (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**). Ce phénotype du CYP2D6 est présent dans 5 % à 10 % des populations de race blanche et dans 1 % des populations asiatiques.

Insuffisance hépatique : Le métabolisme du tramadol et du M1 est réduit chez les patients atteints d'une cirrhose avancée, entraînant une plus grande surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps pour le tramadol et de plus longues demi-vies d'élimination pour le tramadol et le métabolite M1 (13 heures pour le tramadol et 19 heures pour le M1). DURELA est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Polymorphisme génétique : Non applicable.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité excessive. Distribuer dans un contenant étanche. Garder hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La capsule DURELA renferme à la fois un noyau qui libère rapidement du tramadol et des perles microporeuses qui libèrent du tramadol de façon continue durant l'intervalle posologique de 24 heures.

DURELA (capsules de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée) est offert sous forme de capsules de gélatine blanches et dures portant les inscriptions suivantes :

Capsules de 100 mg : Capsules blanches avec les inscriptions « **G 252** » sur le capuchon et « **100** » entre les lignes sur le corps en encre bleue, dans des flacons de 30 capsules.

Capsules de 200 mg : Capsules blanches avec les inscriptions « **G 253** » sur le capuchon et « **200** » entre les lignes sur le corps en encre violette, dans des flacons de 30 capsules.

Capsules de 300 mg : Capsules blanches avec les inscriptions « **G 254** » sur le capuchon et « **300** » entre les lignes sur le corps en encre rouge, dans des flacons de 30 capsules.

Les capsules ont des composantes tant pour la libération immédiate que pour la libération prolongée comme suit :

Posologie	Noyau à libération immédiate	Perles à libération prolongée
100 mg	25 mg	75 mg
200 mg	50 mg	150 mg
300 mg	50 mg	250 mg

Composition :

Ingrédient actif : Chlorhydrate de tramadol USP en capsules à libération prolongée

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, laque de calcium D et C rouge n° 7 (E180), laque d'aluminium D et C jaune n° 10, Eudragit NE 30D, laque d'aluminium FD et C bleu n° 2 (E132), gélatine, hypromellose, lactose monohydraté 200 mesh, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone K30, propylène glycol, gomme laque, émulsion de siméthicone, glycolate sodique d'amidon, stéarate de sucrose, talc et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

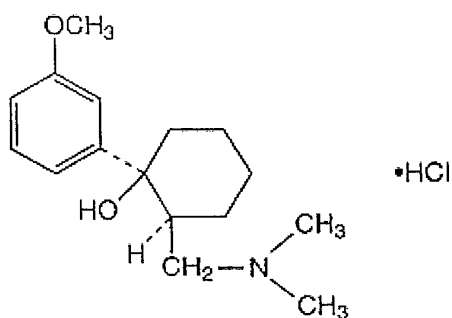
Dénomination commune : Chlorhydrate de tramadol USP en capsules à libération prolongée

Nom chimique : Chlorhydrate de (1RS, 2 RS)-2-(diméthylaminométhyl-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexan-1-ol

Formule moléculaire : $C_{16}H_{26}ClNO_2 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 299,84

Formule développée :



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

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie de l'étude

Tableau 3 : Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques portant sur une indication en particulier

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe
02.01	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, doses multiples, Phase III, en groupes parallèles	100, 200, 300 mg orale 12 semaines	430	63 (45 – 85)	162 H 268 F
02.02	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, doses multiples, Phase III, en groupes parallèles	100, 200, 300 mg orale 12 semaines	445	66 (42 – 89)	122 H 323 F
02.04	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, doses multiples, Phase III, en groupes parallèles	300 mg Placebo 52 semaines	837	62 (41 – 90)	355 H/482 F
02.05	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, doses multiples, Phase III, en groupes parallèles	100, 200 300 mg orale 12 semaines	851	61 (40-86)	285 H 566 F

Résultats de l'étude

L'efficacité de DURELA (chlorhydrate de tramadol à libération prolongée) a été étudiée dans le cadre de quatre études cliniques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 12 à 14 semaines (TRAMCT.02.01, TRAMCT.02.02, TRAMCT.02.04 et TRAMCT.02.05) menées auprès de patients souffrant de douleur modérée à grave due à une arthrose du genou et de la hanche. La douleur modérée à grave a été définie en tant que score d'intensité de la douleur dans l'articulation étudiée sans analgésique ou médicaments antiarthritiques de ≥ 40 mm sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm. Dans l'étude TRAMCT.02.05, les patients devaient aussi répondre à des critères préétablis concernant les poussées symptomatiques. Trois des études, soit TRAMCT.02.01, TRAMCT.02.02 et TRAMCT.02.05, étaient des études à doses multiples, tandis que TRAMCT.02.04 n'a étudié que la dose maximale de 300 mg. Un plan expérimental à dose fixe et à ajustement forcé de la dose a été utilisé pour toutes les études. Le paramètre d'évaluation principal était le sous-indice de la douleur WOMAC. Les paramètres d'évaluation secondaires conjoints étaient l'évaluation de la douleur dans l'articulation étudiée selon une échelle visuelle analogique (EVA) et l'indice

de la fonction physique WOMAC.

Des données provenant des études TRAMCT.02.01, TRAMCT.02.02 et TRAMCT.02.04 sont présentées ci-dessous :

Étude TRAMCT.02.01

Tableau 4 Changement moyen du sous-indice de la douleur WOMAC

Étude 02-01		Tramadol LP 100 mg	Tramadol LP 200 mg	Tramadol LP 300 mg	Placebo
Sous-indice WOMAC de la douleur					
		N = 106	N = 103	N = 112	N = 108
Départ	Moyenne ± E-T	11,80 ± 3,424	11,05 ± 3,356	11,29 ± 3,558	12,13 ± 3,133
Changement à sem. 12^s	Moyenne (MMC) ± ET	-5,25 ± 1,096	-4,75 ± 1,100	-4,51 ± 1,052	-4,12 ± 1,103
	Valeur <i>p</i> [†]	0,0351	0,2448	0,4702	

Étude TRAMCT.02.02

Tableau 5 : Changement moyen du sous-indice de la douleur WOMAC

Étude 02-02		Tramadol LP 100 mg	Tramadol LP 200 mg	Tramadol LP 300 mg	Placebo
Sous-indice WOMAC de la douleur					
		N = 110	N = 113	N = 110	N = 111
Départ	Moyenne ± E-T	10,77 ± 3,608	11,06 ± 3,647	11,64 ± 3,216	11,46 ± 3,207
Changement à sem. 12^s	Moyenne (MMC) ± ET	-3,18 ± 1,049	-2,89 ± 1,036	-3,45 ± 1,020	-2,06 ± 1,034
	Valeur <i>p</i> [†]	0,0417	0,1254	0,0110	

Les valeurs *p* indiquées en caractères gras sont significatives basées sur une analyse définie par le protocole

Étude TRAMCT.02.04

Tableau 6 : Changement moyen du sous-indice de la douleur WOMAC

Étude 02-04		Tramadol LP 300 mg	Placebo
Indice WOMAC de la douleur			
		N = 430	N = 139
Départ	Moyenne ± E-T	11,66 ± 3,170	11,72 ± 3,142
Changement à sem. 12^s	Moyenne LS ± SE	-3,51 ± 0,186	-2,59 ± 0,324
	Valeur <i>p</i> [†]	0,0129	

Les valeurs *p* indiquées en caractères gras sont significatives basées sur une analyse définie par le protocole.

Étude TRAMCT.02.05

Dans l'étude TRAMCT.02.05, une forte réaction au placebo et une interaction entre la douleur au départ et le traitement a confondu la capacité de distinguer entre les effets du traitement et ceux du placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le tramadol est un analgésique à action centrale, mais est atypique en ce qu'il a deux modes d'action complémentaires. Il est un agoniste des récepteurs mu-, delta- et kappa-opioïde, ayant une plus grande affinité avec le récepteur mu. D'autres mécanismes qui contribuent à son effet analgésique sont l'inhibition du recaptage neuronal de la norépinéphrine et de la sérotonine, qui, croit-on, entraîne une activation des voies inhibitrice de la douleur au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Par conséquent, un effet analgésique stimulé par le tramadol n'est que partiellement bloqué par la naxolone, un antagoniste des opioïdes. Il est aussi bloqué par les antagonistes des α_2 -adrénorécepteurs.

L'activité opioïde du tramadol est due à une liaison à faible affinité de la composante mère et une plus grande affinité de liaison du métabolite O-déméthylé (M1) au récepteur opioïde mu. L'affinité du tramadol pour le récepteur mu est de dix fois moins que celui de la codéine, 200 fois moins que celui du O-déméthyl-tramadol et 6000 fois moins que celui de la morphine. L'affinité du tramadol pour les récepteurs opioïde delta et kappa est de 20-25 fois moins importante qu'avec les récepteurs mu. L'énantiomère (+) a une affinité 20 fois plus grande pour le récepteur opioïde mu que l'énantiomère (-).

Le tramadol inhibe le recaptage neuronal de la sérotonine et augmente également sa libération par un mécanisme présynaptique. L'énantiomère (+) est plus puissant que l'énantiomère (-) dans l'inhibition du recaptage de la sérotonine. Inversement, l'énantiomère (-) est plus puissant que l'énantiomère (+) dans l'inhibition du recaptage de la norépinéphrine et augmente également la libération de norépinéphrine en stimulant un autorécepteur présynaptique.

Les énantiomères ont tous deux des effets antinocicepteurs chez les animaux et des effets analgésiques chez les humains, et l'interaction entre les deux énantiomères est synergique. Par contre, en ce qui concerne les effets indésirables, l'interaction est moins qu'additive (test de la tige tournante), additive (motilité colique) ou antagoniste (paramètres cardiovasculaires et respiratoires). Les effets sur la motilité gastro-intestinale et sur la respiration sont moindres que ceux de la morphine, conformément aux observations cliniques qui indiquent moins de constipation et de dépression respiratoire avec les doses recommandées.

TOXICOLOGIE

Après l'administration d'une dose orale unique chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin et le chien, la DL₅₀ du tramadol était de 228-850 mg/kg; après injection sous-cutanée chez la souris, le rat et le cobaye, la DL₅₀ était de 200-286 mg/kg; après injection intramusculaire chez le lapin et le chien, la DL₅₀ était de 75-225 mg/kg; après injection intraveineuse chez la souris, le lapin et le chien, la DL₅₀ était de 45-68 mg/kg.

Des tests cliniques, hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont révélé aucun changement lié au médicament suite à l'administration de doses répétées par voie orale et parentérale pendant 6 et 26 semaines chez le rat et le chien, ainsi que l'administration par voie orale pendant 12 mois chez le chien. Ce n'est seulement qu'avec des doses bien au-dessus de celles utilisées lors du traitement habituel que des changements dans le comportement général et du SNC ont été observés : perte de poids (probablement causée par une diminution dans la

consommation de nourriture), diminution des activités de toilettage, agitation, salivation et convulsions.

Aucun effet sur la fertilité n'a été détecté pour le tramadol à une dose orale allant jusqu'à 50 mg/kg chez le rat mâle et 75 mg/kg chez le rat femelle. Il a été démontré que le tramadol a un effet embryotoxique (retard d'ossification) et fœtotoxique chez la souris, le rat et le lapin à des doses toxiques pour la mère de 3 à 15 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (120 mg/kg chez la souris, 25 mg/kg ou plus chez le rat et 75 mg/kg ou plus chez le lapin), mais il n'y avait aucun effet tératogène lors de la prise de telles doses. Aucun effet nuisible causé par le tramadol n'a été observé à une dose qui n'était pas toxique pour la mère.

Le médicament n'a eu aucun effet mutagène ni dans le test du microyau réalisé avec des souris, des rats et des hamsters à qui deux doses orales et parentérales uniques ont été administrées, ni dans le test de létalité dominante dans lequel des souris ont reçu des doses orales et parentérales uniques ou multiples.

Dans les études menées sur la cancérogénicité du tramadol, les analyses de survie n'ont révélé aucune tendance linéaire positive d'importance statistique ni aucune différence dans le taux de mortalité entre les groupes traités au tramadol et ceux ayant reçu un placebo.

RÉFÉRENCES

1. Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids : an experimental long term treatment model. *J Biosci* 2005;30 :245-252.
2. Barth H, Dura S, Giertz H, Goroll D, Flohe L. Long term administration of the centrally acting analgesic tramadol did not induce dependence or tolerance. *Pain Suppl* 1987;4 :S231.
3. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram® (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug and Alcohol Dependence* 1999;57 :7-22.
4. Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH *et al.* Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products : results of an abuse monitoring system, 1994–2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14 :851–9.
5. Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 1994;47 (Suppl.1) :3-7.
6. Friderichs VE, Felgenhauer F, Jongschaap P, Osterloh G. Pharmacologic studies on analgesia, dependence on and tolerance of tramadol, a potent analgesic drug. *Arzneim Forsch* 1978;28 :122-134.
7. Houmes R-JM, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesthesia and Analgesia* 1992;74 :510-14.
8. Lagler F, Helm F, Etzel V, Kiel H. Toxicological study on tramadol, a new analgetic agent. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1978;28 :164-72.
9. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46(2) :313-40.
10. Lintz W, Barth H, Osterloh G, and Schmidt-Böthelt E. Bioavailability of enteral tramadol formulations - 1st Communication : Capsules. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1986;36 :1278-83.
11. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H. The experimental toxicology of tramadol : an overview. *Toxicology Letters* 1998;95 :63-71.
12. Parr WD, Frankus P, Dengler JH. The metabolism of tramadol by human liver microsomes. *Clin Investig* 1992;70 :708-10.
13. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brøsen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60(6) :636-44.

14. Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drugs and Alcohol Dependence* 1991;27 :7-17.
15. Shipton EA. Tramadol - present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000;28(4) :363-74.
16. Sunshine A. New clinical experience with tramadol. *Drugs* 1994;47(Suppl. 1) :8-18.
17. Vickers MD, O'Flaherty D., Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol : pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anesthesia* 1992;47 :291-6.
18. Wilder-Smith CH, Bettiga A. The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43 : 71-5.

**LISEZ CE QUI SUIT AFIN D'UTILISER VOTRE MÉDICAMENT DE FAÇON EFFICACE ET
SÉCURITAIRE**

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

PrDURELA®

**Capsules de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée
Capsules à libération prolongée**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre DURELA et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. 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 DURELA.

Mises en garde et précautions importantes

- **Si vous prenez DURELA selon la posologie indiquée, vous vous exposez à un risque de dépendance aux opioïdes, ainsi que d'abus et de mésusage pouvant entraîner un surdosage et provoquer le décès.**
- **Lorsque vous prenez DURELA, il faut l'avaler entier. Évitez de couper, casser, écraser, mâcher ou dissoudre les capsules. Cette modification peut être dangereuse et elle peut vous nuire ou même vous être fatale.**
- **Vous pouvez éprouver des difficultés respiratoires potentiellement mortelles lorsque vous prenez DURELA. Ces difficultés sont moins susceptibles de se produire si vous prenez le médicament selon la posologie indiquée par votre médecin. Les bébés risquent de souffrir de problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes pendant la grossesse ou l'allaitement.**
- **Vous ne devez jamais donner vos capsules DURELA à une autre personne. Cette personne pourrait mourir si elle en prend. Si une personne qui n'a pas reçu une prescription de DURELA prend même une dose, le médicament peut lui être fatal. Cette situation concerne particulièrement les enfants.**
- **Si vous avez pris DURELA pendant votre grossesse, que ce soit durant des périodes courtes ou prolongées, ou qu'il s'agisse de faibles ou de fortes doses, votre bébé peut présenter des symptômes de sevrage potentiellement mortels après la naissance. Cette situation peut se produire durant les jours qui suivent l'accouchement et peut durer jusqu'à quatre semaines. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants, obtenez immédiatement de l'aide médicale pour votre bébé :**
 - **La respiration du bébé change (elle devient faible, difficile ou rapide).**
 - **Le bébé est particulièrement difficile à réconforter.**
 - **Le bébé présente des tremblements.**
 - **Le bébé présente une augmentation du volume des selles, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre.**
- **Prendre DURELA avec d'autres agents opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut entraîner une grave somnolence, une baisse de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.**

Pourquoi DURELA est-il utilisé?

DURELA est une capsule administrée par voie orale qui libère lentement du tramadol (un analgésique opioïde) sur une période de 24 heures pour soulager la douleur modérée ou relativement grave qui devrait persister pendant quelques jours ou plus.

Comment DURELA agit-il?

DURELA est un analgésique qui appartient à la classe de médicaments connus sous le nom d'opioïdes. Il soulage la douleur, car il agit sur des cellules nerveuses spécifiques dans la moelle épinière et dans le cerveau.

Quels sont les ingrédients de DURELA?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de tramadol USP

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, laque de calcium D et C rouge n° 7 (E180), laque d'aluminium D et C jaune n° 10, Eudragit NE 30D, laque d'aluminium FD et C bleu n° 2 (E132), gélatine, hypromellose, lactose monohydraté 200 Mesh, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone K30, propylène glycol, gomme laque, émulsion de siméthicone, glycolate sodique d'amidon, stéarate de sucrose, talc et dioxyde de titane.

DURELA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Capsules à libération prolongée : 100 mg, 200 mg et 300 mg. Les capsules DURELA sont blanches et portent les inscriptions suivantes :

100 mg : « **G 252** » sur le capuchon et « **100** » entre les lignes sur le corps en encre bleue

200 mg : « **G 253** » sur le capuchon et « **200** » entre les lignes sur le corps en encre violette

300 mg : « **G 254** » sur le capuchon et « **300** » entre les lignes sur le corps en encre rouge

Ne prenez pas DURELA si :

- Vous avez des allergies au tramadol ou à d'autres ingrédients de DURELA.
- Votre douleur peut être contrôlée par la prise occasionnelle d'analgésiques, ce qui comprend les analgésiques vendus sans ordonnance.
- Vous êtes atteint d'asthme grave ou d'autres troubles respiratoires, ou vous avez de la difficulté à respirer.
- Vous avez des problèmes cardiaques.
- Vous avez une occlusion intestinale, ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins.
- Vous souffrez de douleurs abdominales graves
- Vous avez subi un traumatisme crânien.
- Vous présentez des risques de convulsions.
- Vous avez une maladie rénale grave.
- Vous avez une maladie hépatique grave.
- Vous êtes atteint d'alcoolisme.
- Vous prenez, ou avez pris au cours des deux dernières semaines, un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (comme du sulfate de phénelzine, du sulfate de tranlylcypromine, du moclobémide ou de la sélégiline).
- Vous avez moins de 18 ans et prévoyez de vous faire retirer les amygdales ou les végétations adénoïdes (ou les avez fait retirer récemment) en raison d'interruptions respiratoires fréquentes pendant votre sommeil.
- Vous avez moins de 12 ans.
- Vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous êtes en phase de travail.
- Vous allaitez.
- Votre médecin ne vous l'a pas prescrit.

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

- Si vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments prescrits.
- Si vous avez une faible tension artérielle.
- Si vous faites ou avez déjà fait une dépression.
- Si vous êtes atteint de constipation chronique ou grave.
- Si on vous a indiqué que vous métabolisez rapidement le tramadol ou d'autres médicaments contre la douleur.
- Si vous avez des problèmes de la glande thyroïde, des glandes surrénales ou de la prostate, si vous êtes atteint de diabète, d'épilepsie ou d'une maladie du foie ou des reins.
- Si vous avez ou avez déjà eu des hallucinations ou d'autres problèmes psychologiques graves.

Autres mises en garde à connaître :

DURELA peut diminuer votre glycémie. Les patients diabétiques pourraient avoir besoin de surveiller leur glycémie plus souvent. Si vous notez des changements, consultez votre médecin.

On a signalé des cas de crises convulsives à des doses thérapeutiques de tramadol; ce risque peut être accru à des doses excédant la dose quotidienne maximale habituelle.

Vous devrez prendre les précautions suivantes pendant votre traitement avec DURELA :

Alcool : Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez DURELA, car cela peut augmenter le risque d'éprouver des effets secondaires dangereux. Si vous consommez régulièrement de l'alcool ou avez des antécédents d'alcoolisme, dites-le à votre médecin.

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il existe des différences importantes entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il importe que vous parliez à votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement :

N'utilisez pas DURELA pendant la grossesse, l'allaitement, pendant le travail ou l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transférés à votre bébé par le lait maternel ou pendant qu'il est encore dans l'utérus. DURELA peut alors causer des problèmes respiratoires mettant en danger la vie de votre bébé à naître ou de votre nourrisson.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez DURELA, vous ne devez pas interrompre votre traitement soudainement. Si vous le faites, cela pourrait entraîner une fausse couche ou une mortinaissance. Votre médecin vous guidera dans l'arrêt progressif de DURELA. Ainsi, des effets très néfastes sur votre fœtus pourraient être évités.

Adolescents (12 à 18 ans) : Vous ne devez pas utiliser DURELA si votre enfant :

- a un excès de poids (est obèse);
- souffre d'apnée obstructive du sommeil (une affection dans laquelle la respiration s'arrête de façon intermittente pendant le sommeil);
- souffre d'une maladie pulmonaire grave.

Il y a un risque accru de problèmes respiratoires graves si votre enfant prend DURELA et souffre de l'une des affections ci-dessus.

Conduire et utiliser des machines : Avant d'exécuter des tâches qui peuvent nécessiter une attention particulière, attendez de connaître votre réaction à DURELA. DURELA peut causer les effets suivants :

- Somnolence
- Étourdissements
- Vertige

Ces effets peuvent se produire après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Trouble des surrénales : Vous pouvez souffrir d'un trouble de la glande surrénale appelée insuffisance surrénalienne. Cela signifie que votre glande surrénale ne produit pas assez de certaines hormones. Les symptômes peuvent comprendre :

- Nausées, vomissements
- Sensation de fatigue, de faiblesse ou étourdissement
- Perte d'appétit

Vous pourriez être plus susceptible d'avoir des problèmes avec votre glande surrénale si vous avez pris des opioïdes pendant plus d'un mois. Votre médecin peut faire des tests, vous donner un autre médicament et vous faire cesser lentement de prendre DURELA.

Syndrome sérotoninergique : DURELA peut causer le syndrome sérotoninergique, une affection rare mais potentiellement mortelle. Il peut causer de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre système digestif. Vous pourriez souffrir d'un syndrome sérotoninergique si vous prenez DURELA avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent :

- Fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements
- Tremblements, secousses, tressautements ou raideurs musculaires, réflexes hyperactifs, perte de coordination
- Rythme cardiaque rapide, changements dans la tension artérielle
- Confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements d'humeur, inconscience et coma

Fonction sexuelle/Reproduction : L'utilisation à long terme d'opioïdes peut entraîner une diminution des taux d'hormones sexuelles. Elle peut aussi entraîner une baisse de la libido (désir d'avoir des relations sexuelles), un trouble de l'érection ou l'infertilité.

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

Certains autres médicaments peuvent réduire l'efficacité des capsules DURELA ou entraîner des effets secondaires ou des réactions médicamenteuses. Certains autres médicaments, comme les tranquillisants, les antidépresseurs, les hypnotiques, les somnifères et d'autres analgésiques peuvent également provoquer de graves réactions s'ils sont pris en même temps que des capsules DURELA.

Les médicaments qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DURELA :

- Alcool, ce qui comprend les médicaments qui sont prescrits ou non et qui contiennent de l'alcool. Évitez de boire de l'alcool lorsque vous prenez DURELA. Le mélange peut causer les effets suivants :
 - Somnolence

- Respiration inhabituellement lente ou faible
- Effets secondaires graves
- Surdose fatale
- Autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur)
- Anesthésiques généraux (médicaments utilisés durant une intervention chirurgicale)
- Benzodiazépines (médicaments utilisés pour vous aider à dormir ou pour réduire l'anxiété)
- Antidépresseurs (pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur). **Ne prenez pas DURELA** avec des inhibiteurs de la MAO (IMAO) ou si vous avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours.
- Médicaments utilisés pour traiter les troubles psychologiques ou émotionnels graves (comme la schizophrénie)
- Antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies)
- Antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
- Médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos
- Warfarine (comme Coumadin) et d'autres anticoagulants (utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins)
- Médicaments antirétroviraux (utilisés pour traiter les infections virales)
- Médicaments antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- Médicaments antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- Certains médicaments pour le cœur (comme les bêta-bloquants)
- Du jus de pamplemousse
- Millepertuis

Comment prendre DURELA :

Avaler les capsules entières. Ne pas diviser, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les capsules, car cela peut être dangereux et entraîner le décès ou des effets très néfastes.

L'administration de DURELA par voie rectale est à déconseiller.

Posologie initiale habituelle pour adultes

Votre dose est calculée et personnalisée exclusivement pour vous. Assurez-vous de suivre à la lettre la posologie prescrite par votre médecin. N'augmentez pas et ne réduisez pas votre dose sans d'abord consulter votre médecin. Prendre des doses plus élevées peut accroître les effets secondaires et le risque de surdose. Les capsules DURELA doivent être prises régulièrement toutes les 24 heures (avec 4 à 6 oz d'eau) pour prévenir la douleur jour et nuit. La dose de départ habituelle est de 100 mg par jour.

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

Les capsules DURELA peuvent être prises avec ou sans nourriture.

Évaluez votre douleur périodiquement avec votre médecin, afin de déterminer si vous avez toujours besoin de prendre DURELA. Assurez-vous d'utiliser DURELA pour traiter seulement le trouble pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou si vous présentez des effets secondaires en raison de la prise de DURELA, communiquez avec votre médecin immédiatement.

Arrêter la prise de votre médicament

Si vous prenez DURELA depuis plusieurs jours, vous ne devez pas interrompre soudainement la prise du médicament. Vous devez demander des instructions à votre médecin, afin de savoir comment arrêter la prise de façon progressive. Vous devez procéder lentement, afin d'éviter des symptômes déplaisants, notamment :

- Douleurs musculaires
- Diarrhée
- Horripilation
- Perte d'appétit
- Nausées
- Nervosité ou agitation
- Écoulement nasal
- Éternuements
- Tremblements ou frissons
- Crampes abdominales
- Pouls rapide (tachycardie)
- Troubles du sommeil
- Augmentation inhabituelle de la transpiration
- Fièvre inexpliquée
- Faiblesse
- Bâillements

Si vous réduisez ou arrêtez votre traitement aux opioïdes, votre organisme deviendra moins habitué aux opioïdes. Si vous recommencez le traitement, vous devrez commencer à la dose la plus faible. Vous pourriez souffrir d'un surdosage si vous recommencez à la dernière dose que vous avez prise avant d'arrêter lentement de prendre DURELA.

Renouveler votre ordonnance de DURELA :

Votre médecin doit vous fournir une nouvelle ordonnance écrite chaque fois que vous devez obtenir une quantité supplémentaire de DURELA. Donc, il est important de communiquer avec votre médecin avant de terminer vos doses.

N'obtenez des ordonnances pour ce médicament qu'auprès du médecin responsable de votre traitement. Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances supplémentaires pour ce remède de tout autre médecin, à moins que la responsabilité de la prise en charge de votre douleur ne soit transférée à un autre médecin.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de DURELA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes de surdosage peuvent inclure :

- Respiration inhabituellement lente et faible

- Étourdissements
- Confusion
- Somnolence extrême
- Convulsions (crises d'épilepsie)
- Irritation et malaise au niveau de l'estomac et de l'intestin
- Perte d'appétit
- Nausées
- Vomissements
- Ne pas se sentir bien
- Pâleur inhabituelle et sédation

Des cas de conduction électrique anormale dans le cœur (allongement de l'intervalle QT) ont été signalés.

Dose oubliée :

Il est très important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, si le moment de prendre votre dose suivante approche, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous oubliez plusieurs doses successives, consultez votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament.

Si votre douleur augmente ou si d'autres problèmes se manifestent parce que vous prenez DURELA, communiquez immédiatement avec votre médecin.

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

La liste ci-dessous ne comprend pas tous les effets secondaires pouvant survenir pendant un traitement par DURELA. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissements
- Nausées, vomissements, faible appétit
- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Troubles de la vision
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien au sujet des façons de prévenir la constipation lorsque vous commencez à utiliser DURELA.

Avec la prise de DURELA, les analyses sanguines peuvent donner des résultats anormaux, dont une faible

glycémie. Votre médecin décidera quand vous devez subir une analyse sanguine et interprétera ses résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles faibles ou un tonus musculaire faible, peau moite et froide.			√
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			√
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées			√
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau moite et froide, douleurs musculaires, perte d'appétit, transpiration.		√	
Pouls rapide, lent ou irrégulier : palpitations.		√	
Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissements, vertige.	√		
PEU FRÉQUENTS			
Baisse de la glycémie (hypoglycémie) : étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, transpiration excessive			√

Les effets secondaires les plus fréquents sont la constipation, les étourdissements, la somnolence, les maux de tête, les nausées et les vomissements. Votre médecin pourrait vous prescrire un laxatif ou un émoullient fécal pour aider à soulager la constipation lorsque vous prenez DURELA. Si ces problèmes surgissent, parlez-en à votre médecin.

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

Déclaration des effets secondaires

Nous vous encourageons à signaler des effets secondaires graves ou imprévus à Santé Canada. Les renseignements serviront à étudier de nouvelles préoccupations relatives à la sécurité des produits de santé. En tant que consommateur, vous contribuez ainsi à améliorer l'utilisation sans risque des produits de santé.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne sur le site Web de **MedEffet** : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de **MedEffet** : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>.

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

Conserver à la température de la pièce (15-30°C). **Gardez les capsules DURELA inutilisées ou expirées dans un endroit sécuritaire, afin de prévenir le vol, le mésusage ou l'exposition accidentelle. Gardez DURELA hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**

Élimination

Il ne faut jamais jeter DURELA aux ordures ménagères, où les enfants ou les animaux de compagnie peuvent le trouver. Il faut apporter le médicament à une pharmacie, où il sera éliminé de façon adéquate.

Pour en savoir davantage au sujet de DURELA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
 - Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. 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) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web de la société d'importation/de distribution, www.aralez.com, ou téléphonant au 1-866-391-4503.

Le présent dépliant a été rédigé par Cipher Pharmaceuticals.

Dernière révision : 19 novembre 2020