

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZALDIAR 37,5 mg / 325 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg de paracétamol.

Excipients : Un comprimé pelliculé contient 1,878 mg de lactose monohydraté (= 1,784 mg de lactose).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés jaune pâle marqués du logo □ du fabricant d'un côté et 'T5' de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés ZALDIAR sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à sévères.

L'emploi de ZALDIAR doit être limité aux patients dont la douleur modérée à sévère nécessite une association de tramadol et de paracétamol (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'emploi de ZALDIAR doit être limité aux patients dont la douleur modérée à sévère nécessite une association de tramadol et de paracétamol.

La dose doit être adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité du patient individuel. En général, la dose efficace la plus faible ayant un effet analgésique doit être sélectionnée. La dose totale de 8 comprimés (équivalent à 300mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol) par jour ne peut pas être dépassée. L'intervalle posologique ne peut être inférieur à 6 heures.

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)

La dose initiale recommandée est de 2 comprimés de ZALDIAR. Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés par jour (soit 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol).

Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

ZALDIAR ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire (voir aussi rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Si un usage répété ou un traitement prolongé par ZALDIAR s'impose au regard de la nature et de la gravité de la maladie, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (si possible, en ménageant des pauses thérapeutiques) afin de vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de ZALDIAR n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé chez cette population.

Patients gériatriques

Une adaptation posologique n'est en général pas nécessaire chez les patients âgés de 75 ans ou moins sans insuffisance hépatique ou rénale cliniquement manifeste. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination peut être prolongée. Dès lors, si nécessaire, l'intervalle posologique doit être prolongé en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse

L'élimination du tramadol est retardée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Chez ces patients, un allongement des intervalles posologiques doit être considéré de manière prudente en fonction des besoins du patient.

Insuffisance hépatique

L'élimination du tramadol est retardée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Chez ces patients, un allongement des intervalles posologiques doit être considéré de manière prudente en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.4). A cause de la présence de paracétamol, ZALDIAR ne peut pas être utilisé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés tels quels, avec une quantité suffisante de liquide. Ils ne peuvent être ni fractionnés ni mâchés.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec ZALDIAR, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan pour la fin du traitement, doit être convenue avec le patient, conformément aux recommandations relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt ou d'ajuster la posologie du traitement si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin du traitement par tramadol, il est conseillé de réduire progressivement la dose pour éviter les symptômes de sevrage. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une hyperalgie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques centraux, aux opioïdes ou aux psychotropes;
- ZALDIAR ne doit pas être administré aux patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 2 semaines précédentes par des inhibiteurs de la mono amino oxydase (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction);
- insuffisance hépatique sévère;
- épilepsie non contrôlée par un traitement (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans la dose maximale de 8 comprimés de ZALDIAR par jour ne doit pas être dépassée. Afin d'éviter tout risque de surdosage accidentel, les patients doivent être informés de ne pas dépasser la dose recommandée et de ne pas utiliser simultanément d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris les médicaments disponibles sans ordonnance) ou du chlorhydrate de tramadol sans avis du médecin.

- ZALDIAR n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <10 ml/min).
- ZALDIAR ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf. rubrique 4.3.). Les risques associés à un surdosage au paracétamol sont plus élevés chez les patients présentant une atteinte hépatique alcoolique non cirrhotique. En cas d'insuffisance hépatique modérée, il convient d'évaluer soigneusement un allongement de l'intervalle posologique.
- ZALDIAR n'est pas recommandé en cas d'insuffisance respiratoire sévère.
- Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage de la morphine.
- Lors du traitement par tramadol, des cas de convulsions ont été observés chez des patients prédisposés ou traités par des médicaments pouvant diminuer le seuil épileptogène, en particulier par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des analgésiques centraux ou anesthésiques locaux. Les patients épileptiques contrôlés par traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par ZALDIAR qu'en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Ce risque peut être accru lorsque les doses de tramadol dépassent la dose maximale recommandée.
- L'administration concomitante d'agonistes-antagonistes opioïdes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée (cf. 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque de ACS en fonction de la dose. Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes peut être envisagée.

Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, a été rapporté chez des patients traités par le tramadol en association avec d'autres agents sérotoninergiques ou par le tramadol seul (voir rubriques 4.5, 4.8 et 4.9).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes. Le retrait des médicaments sérotoninergiques apporte généralement une amélioration rapide.

Métabolisme par le CYP2D6

Le tramadol est métabolisé par l'intermédiaire d'une enzyme hépatique, le CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme chez le patient, l'effet analgésique attendu pourra ne pas être obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur ultra-rapide, il existe un risque, même à dose recommandée, de manifestation d'effets indésirables liés à la toxicité des opiacés.

Les symptômes généraux de toxicité des opiacés incluent une confusion mentale, une somnolence, une respiration superficielle, des pupilles contractées, des nausées, des vomissements, une constipation et une perte d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter les symptômes d'une défaillance circulatoire et respiratoire pouvant engager le pronostic vital et conduire à une issue fatale dans de très rares cas.

Les prévalences estimées de métaboliseurs ultra-rapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous:

Population	% de prévalence
Africain/Éthiopien	29 %
Afro-américain	de 3,4 % à 6,5 %

Asiatique	de 1,2 % à 2 %
Caucasien	de 3,6 % à 6,5 %
Grec	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européen du Nord	de 1 % à 2 %

Utilisation postopératoire chez les enfants

La littérature rapporte des cas de tramadol administré à des enfants en postopératoire après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre du traitement de l'apnée obstructive du sommeil, ayant mené à des événements indésirables rares mais pouvant engager le pronostic vital. L'administration de tramadol à des enfants pour le soulagement de douleurs postopératoires doit être sujette à la plus grande prudence et doit s'accompagner d'une étroite surveillance des symptômes en lien avec la toxicité des opiacés, notamment la dépression respiratoire.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

L'utilisation du tramadol n'est pas recommandée chez les enfants présentant une fonction respiratoire altérée, notamment en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatismes ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs sont susceptibles d'aggraver les symptômes de toxicité des opiacés.

Insuffisance surrénale

Les analgésiques opioïdes peuvent occasionnellement provoquer une insuffisance surrénale réversible nécessitant une surveillance et un traitement de substitution glucocorticoïde. Les symptômes d'une insuffisance surrénale aiguë ou chronique peuvent inclure, par exemple, des douleurs abdominales sévères, des nausées et des vomissements, une hypotension artérielle, une fatigue extrême, une diminution de l'appétit et une perte

Précautions d'emploi

Risques liés à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés :

L'utilisation concomitante de ZALDIAR et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Compte-tenu de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Si la décision est prise de prescrire ZALDIAR de façon concomitante avec des médicaments sédatifs, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (HAGMA) due à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez des patients atteints d'une maladie grave telle qu'une insuffisance rénale sévère et une septicémie, ou chez des patients souffrant de malnutrition ou d'autres sources de carence en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique) qui ont été traités par du paracétamol à dose thérapeutique pendant une période prolongée ou par une association de paracétamol et de flucloxacilline. En cas de suspicion d'HAGMA due à une acidose pyroglutamique, il est recommandé d'arrêter immédiatement le paracétamol et d'instaurer une surveillance étroite. La mesure de la 5-oxoproline urinaire peut être utile pour identifier l'acidose pyroglutamique comme cause sous-jacente de l'HAGMA chez les patients présentant de multiples facteurs de risque.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes éventuels de dépression respiratoire et de sédation.

A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de faire attention à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Tolérance et trouble de l'usage d'opioïdes (abus et pharmacodépendance)

L'administration répétée d'opioïdes tels que ZALDIAR peut entraîner une accoutumance, une dépendance physique et psychologique et un trouble de l'usage d'opioïdes (TUO). L'utilisation répétée de ZALDIAR peut induire un trouble de l'usage d'opioïdes (TUO). Plus la dose est élevée et plus la durée du traitement par opioïdes est prolongée, plus le risque de développer un TUO sera accru. L'abus ou le mésusage intentionnel de [nom du produit] peuvent entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux

(parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de problèmes de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et trouble de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par ZALDIAR et pendant toute la durée du traitement, les objectifs thérapeutiques et un plan d'arrêt du traitement doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes du TUO. Si ces signes apparaissent, il est conseillé aux patients de contacter leur médecin.

Les patients devront être surveillés pour détecter les signes de consommation excessive de médicament (par ex. des demandes de renouvellement trop précoces). Cela inclut l'examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, il convient d'envisager une consultation avec un spécialiste en toxicomanie. ZALDIAR doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un traumatisme crânien, chez les patients prédisposés aux convulsions, chez les patients présentant des dysfonctionnements des voies biliaires, un état de choc, une altération de la conscience d'origine inconnue, des troubles du centre respiratoire ou de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

Un surdosage au paracétamol peut engendrer une toxicité hépatique chez certains patients.

Des symptômes de sevrage similaires à ceux survenant lors d'un sevrage d'opiacés peuvent apparaître même à des doses thérapeutiques et pendant un traitement de courte durée (voir rubrique 4.8.). Lorsqu'un patient ne nécessite plus de traitement par ZALDIAR, il est conseillé de réduire progressivement la dose afin d'éviter les symptômes de sevrage, en particulier après de longues périodes de traitement. De rares cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (cf. rubrique 4.8).

Dans une étude, l'utilisation de tramadol au cours d'une anesthésie générale par enflurane et protoxyde d'azote a favorisé la mémoire peropératoire. Dans l'attente de données nouvelles, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.

ZALDIAR comprimés contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactose de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Associations contre-indiquées:

- IMAO non sélectifs

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état de confusion, voire coma.

- IMAO sélectifs A

Par extrapolation à partir des IMAO non-sélectifs

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état de confusion, voire coma.

- IMAO sélectifs B

Manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état de confusion, voire coma.

En cas de traitement récent par les IMAO, respecter un délai de 2 semaines avant un traitement par tramadol.

Associations déconseillées:

- **Alcool**

L'alcool majore l'effet sédatif des analgésiques opioïdes.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

- **Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques**

Risque de diminution de l'efficacité et de la durée d'action en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.

- **Agonistes-antagonistes opioïdes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine).**

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations à prendre en compte:

- Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel convulsivant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épiléptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).

- L'utilisation thérapeutique concomitante de tramadol et de médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs MAO (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine, peut causer un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

- Autres dérivés opioïdes (y compris antitussifs et traitements de substitution).

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

- Médicaments à action centrale / dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool et les médicaments narcotiques à effet dépresseur sur le SNC.
Autres dépresseurs du système nerveux central tels que d'autres analgésiques opioïdes (incluant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution), autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide et baclofène.

Ces médicaments peuvent majorer la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- L'utilisation concomitante de ZALDIAR avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou autres dépresseurs respiratoires ou du SNC (par exemple, autres opioïdes, antitussifs ou traitements de substitution, barbituriques, antipsychotiques, antihistaminiques H1, alcool) augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet cumulatif de dépression du SNC (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, si la décision est prise de prescrire ZALDIAR en association avec des dépresseurs respiratoires ou du SNC, la dose efficace la plus faible possible de ZALDIAR doit être utilisée et la durée du traitement concomitant doit être aussi courte que possible.

- L'utilisation concomitante de ZALDIAR avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès.

- En fonction des besoins cliniques, une évaluation du temps de prothrombine doit être réalisée en cas de co-administration de ZALDIAR avec des dérivés de type warfarine, des allongements de l'INR ayant été rapportés.

- Dans un nombre limité d'études, l'utilisation pré- ou post-opératoire de l'anti-émétique antagoniste 5-HT3 (ondansétron) a nécessité une augmentation de tramadol chez les patients traités pour douleurs post-opératoires.

- Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, car la prise simultanée a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).
- Anticholinergiques
L'administration concomitante de ZALDIAR avec des anticholinergiques ou des médicaments ayant une activité anticholinergique (par exemple, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, antipsychotiques, myorelaxants, médicaments antiparkinsoniens) peut entraîner une augmentation des effets indésirables anticholinergiques.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse:

ZALDIAR étant une association fixe de principes actifs à base de tramadol, il ne doit pas être administré pendant la grossesse.

Données concernant le paracétamol :

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction. Un grand nombre de données sur les femmes enceintes n'indiquent pas de toxicité malformative, ni de toxicité fœto/néonatale. Les études épidémiologiques sur le développement neurologique des enfants exposés au paracétamol in utero ne donnent pas de résultats concluants.

Données concernant le tramadol :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer la sécurité d'emploi chez la femme enceinte. Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut induire des modifications de la fréquence respiratoire, qui ne sont toutefois habituellement pas cliniquement significatives. Un traitement prolongé pendant la grossesse peut causer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né après l'accouchement, suite à une accoutumance.

Allaitement:

ZALDIAR étant une association fixe de principes actifs contenant du tramadol, il ne doit pas être administré pendant l'allaitement ou bien l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par ZALDIAR. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire après une dose unique de ZALDIAR.

Données concernant le paracétamol :

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel, mais pas en quantité cliniquement significative.

Données concernant le tramadol :

Environ 0,1% de la dose de tramadol administrée à la mère est excrété dans le lait maternel. Durant la période du post-partum immédiat, une prise orale quotidienne jusqu'à 400 mg de tramadol par la mère correspond à une quantité moyenne de tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 3% de la dose prise par la mère ajustée au poids corporel. Ainsi, il convient soit de ne pas utiliser le tramadol pendant la lactation, soit d'interrompre l'allaitement lors d'un traitement par tramadol. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire à la suite d'une prise unique de tramadol.

Fertilité

La surveillance post commercialisation n'a révélé aucun effet du tramadol sur la fertilité.

Les études animales n'ont pas démontré d'effet du tramadol sur la fertilité. Aucune étude sur la fertilité n'a été menée avec une combinaison de tramadol et de paracétamol.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tramadol peut entraîner une somnolence ou une sensation de vertiges, qui peuvent être exacerbées par l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central. En cas de survenue de ces symptômes, le patient ne doit pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec l'association paracétamol/ chlorhydrate de tramadol sont des nausées, des sensations de vertige et une somnolence, qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Les terminologies suivantes ont été utilisées afin de classer l'incidence des effets indésirables:

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥1/100, <1/10
Peu fréquent	≥1/1.000, <1/100
Rare	≥1/10.000, <1/1.000
Très rare	<1/10.000

Fréquence indéterminée fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections cardiaques:

- peu fréquent : palpitations, tachycardie, arythmie.

Affections oculaires :

- rare: vision floue, myosis, mydriase.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- peu fréquent : acouphènes

Affections gastro-intestinales:

- très fréquent: nausées.
- fréquent: vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences.
- peu fréquent: dysphagie, melaena.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

- peu fréquent: frissons, douleurs thoraciques.

Investigations

- peu fréquent : augmentation des transaminases.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : hypoglycémie

Affections du système nerveux:

- très fréquent: sensations de vertige, somnolence.
- fréquent: céphalées, tremblements.
- peu fréquent: contractions musculaires involontaires, paresthésies, amnésie
- rare.: ataxie, convulsions, syncope, troubles de la parole.

Affections psychiatriques:

- fréquent : état de confusion, modification de l'humeur (anxiété, nervosité, état d'euphorie), troubles du sommeil.
- peu fréquent: dépression, hallucinations, cauchemars
- rare: delirium, dépendance médicamenteuse.

Surveillance post-marketing

- très rare: abus.

Affections du rein et des voies urinaires:

- peu fréquent: albuminurie, troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

- peu fréquent: dyspnée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

- fréquent: hyperhidrose, prurit.
- peu fréquent: réactions cutanées (par exemple, éruption cutanée, urticaire).

Affections vasculaires

- peu fréquent : hypertension, bouffées de chaleur.

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de ZALDIAR peut entraîner une dépendance aux médicaments (pharmacodépendance), même aux doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes (voir rubrique 4.4).

* Bien que non observés au cours des études cliniques, la survenue d'effets indésirables connus pour être liés à l'administration de tramadol ou de paracétamol ne peut être exclue:

Tramadol

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus (tramadol).
- Les données obtenues après la commercialisation du tramadol ont révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, en particulier, une augmentation du temps de prothrombine.
- Rare ($\geq 1/10.000$ - $<1/1.000$): réactions allergiques avec symptômes respiratoires (par exemple dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème de Quincke) et anaphylaxie.
- Rare ($\geq 1/10.000$ - $<1/1.000$): modification de l'appétit, faiblesse motrice et dépression respiratoire.
- Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après administration de tramadol, dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (selon la personnalité et la durée du traitement). Ils incluent des modifications de l'humeur (habituellement un état d'euphorie, occasionnellement dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitives et sensorielles (par exemple, capacité décisionnelle, troubles de la perception).
- Affections du système nerveux : Fréquence indéterminée: Syndrome sérotoninergique
- L'aggravation de l'asthme a été rapportée bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.
- Des symptômes de syndrome de sevrage médicamenteux, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opioïdes, peuvent survenir, tels que: agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes très rarement survenus lors de l'arrêt brutal du chlorhydrate de tramadol sont: attaques de panique, attaques d'angoisse graves, hallucinations, paresthésies, acouphènes et des symptômes SNC inhabituels.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : fréquence non connue : hoquet.

Paracétamol

- Bien que les effets secondaires du paracétamol soient rares, une hypersensibilité incluant un rash cutané peut survenir. Des cas de dyscrasie sanguine ont été rapportés incluant une thrombocytopénie et une agranulocytose, mais la relation de causalité avec le paracétamol n'a pas été établie dans tous les cas.
- Plusieurs rapports suggèrent que le paracétamol pourrait induire une hypoprothrombinémie en cas de co-administration avec des composés de type warfarine. Dans d'autres études, le temps de prothrombine n'a pas été modifié.
- Des réactions cutanées sévères ont été rapportées dans de très rares cas.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles): acidose métabolique à trou anionique élevé. Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque et utilisant du paracétamol (voir rubrique 4.4).

L'acidose pyroglutamique peut survenir en raison de faibles taux de glutathion chez ces patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via
Pour la Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be.

Pour le Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

ZALDIAR est une association fixe de principes actifs. Au cours d'un surdosage, la symptomatologie peut inclure les signes et les symptômes de toxicité du tramadol, du paracétamol ou de ces deux principes actifs.

Symptômes liés au surdosage en tramadol:

En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, l'on peut s'attendre à des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes). Il s'agit principalement d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et de dépression respiratoire pouvant conduire à l'arrêt respiratoire et décès.

Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Symptômes liés au surdosage en paracétamol:

Le surdosage est particulièrement grave chez les jeunes enfants.

Les symptômes d'un surdosage au paracétamol au cours des premières 24 heures sont les suivants: pâleur, nausées, vomissements, anorexie et douleurs abdominales. Une atteinte hépatique peut apparaître dans les 12 à 48 heures suivant l'ingestion. Des anomalies du métabolisme glucosique et une acidose métabolique peuvent survenir. En cas d'intoxication massive, une insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, un coma et la mort. Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë peut apparaître, même en l'absence d'atteinte hépatique sévère. Des cas d'arythmie cardiaque et de pancréatite ont été rapportés.

Une atteinte hépatique peut survenir chez l'adulte après ingestion de 7,5-10 g ou plus de paracétamol. Il est admis que des quantités excessives de métabolites toxiques (habituellement dégradés par la glutathion-oxydase lorsque le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique) pourraient se lier de façon irréversible au tissu hépatique.

Traitement d'urgence

- Transfert immédiat en milieu spécialisé.
- Maintien des fonctions respiratoire et circulatoire.
- Avant de commencer le traitement, un prélèvement de sang doit être réalisé dès que possible après le surdosage afin de mesurer les concentrations plasmatiques de paracétamol et de tramadol, et de réaliser des tests de la fonction hépatique.
- Les tests de la fonction hépatiques doivent être effectués le plus rapidement possible après le surdosage et répétés toutes les 24 heures. Habituellement, on observe une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), qui se normalisent après une ou deux semaines.
- Pratiquer une vidange gastrique par stimulation (si le patient est conscient), ou par lavage gastrique.
- Le maintien des fonctions vitales tel que le maintien des voies aériennes et de la fonction cardiovasculaire doit être mis en place; la naloxone est l'antidote en cas de dépression respiratoire due au tramadol; les convulsions peuvent être contrôlées par du diazépam.

- Le tramadol est très faiblement éliminé du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. Le traitement de l'intoxication aiguë par ZALDIAR par hémodialyse ou hémofiltration seule n'est pas approprié en tant que mesure de détoxification.

Un traitement immédiat est essentiel dans la prise en charge d'un surdosage par le paracétamol. Même en l'absence de symptômes précoces cliniquement significatifs, les patients doivent être transférés en urgence à l'hôpital et placés immédiatement sous surveillance médicale. Un lavage gastrique doit être pratiqué chez tout adulte ou adolescent ayant ingéré environ 7,5 g ou plus de paracétamol au cours des 4 heures qui précèdent ou chez tout enfant ayant ingéré 150 mg/kg ou plus de paracétamol au cours des 4 heures qui précèdent. Les concentrations plasmatiques en paracétamol doivent être mesurées plus de 4 heures après le surdosage afin d'évaluer le risque de survenue d'atteinte hépatique (en utilisant le nomogramme du surdosage au paracétamol). L'administration de méthionine par voie orale ou de N-acétylcystéine (NAC) par voie intraveineuse, qui peut avoir un effet bénéfique jusqu'à au moins 48 heures après le surdosage, peut s'avérer nécessaire.

L'administration intraveineuse de NAC est plus efficace lorsqu'elle est débutée dans les 8 heures suivant le surdosage. Toutefois, la NAC doit dans tous les cas être administrée, même si la prise en charge intervient plus de 8 heures après le surdosage et doit être continuée pendant toute la durée du traitement. Le traitement par la NAC doit être immédiatement débuté lorsqu'un surdosage massif est suspecté. Des mesures permettant le maintien des fonctions vitales doivent être mises en oeuvre.

Indépendamment de la quantité rapportée de paracétamol ayant été ingérée, l'antidote du paracétamol, la NAC, doit être administré par voie orale ou intraveineuse dans les plus brefs délais, si possible dans les 8 heures suivant le surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Tramadol en association
Code ATC: N02 AJ 13

ANALGESIQUE

Le tramadol est un analgésique opioïde d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs opioïdes μ , δ et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . En outre, les autres mécanismes contribuant aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine. Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses antalgiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus influencée. Les effets sur le système cardiovasculaire sont généralement peu marqués. La puissance du tramadol serait de 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

Le mécanisme d'action précis des propriétés antalgiques du paracétamol reste à établir; il pourrait impliquer des actions centrales et périphériques.

ZALDIAR est un antalgique de niveau II dans l'échelle de l'OMS et doit être considéré comme tel par le prescripteur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le tramadol est administré sous forme racémique et les formes [-] et [+] du tramadol et son métabolite M1 sont détectés dans la circulation sanguine. Bien que le tramadol soit absorbé rapidement après administration, son absorption est plus lente (et sa demi-vie plus longue) que celle du paracétamol.

Après administration orale unique d'un comprimé de tramadol/paracétamol (37,5 mg/325 mg), les pics de concentration plasmatique de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 4,2 μ g/ml (paracétamol) sont respectivement atteints après 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 0,9 h (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes $t_{1/2}$ sont de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 2,5 h (paracétamol).

Lors des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains après administration orale unique et répétée de ZALDIAR, aucune modification significative des paramètres cinétiques de chaque principe actif n'a été observée par rapport aux paramètres observés après administration des principes actifs utilisés seuls.

Absorption

Le tramadol racémique est absorbé rapidement et presque entièrement après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 100 mg est d'environ 75 %. Après administrations répétées, la biodisponibilité augmente et atteint environ 90 %.

Après administration orale de ZALDIAR, l'absorption de paracétamol est rapide et presque complète et intervient principalement dans l'intestin grêle. Les pics de concentrations plasmatiques du paracétamol sont atteints en 1 heure et ne sont pas modifiés par l'administration concomitante de tramadol.

L'administration orale de ZALDIAR avec les aliments n'a pas d'effet significatif sur le pic des concentrations plasmatiques et le taux d'absorption du tramadol ou du paracétamol; ZALDIAR peut donc être administré indépendamment des repas.

Distribution

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Le paracétamol semble être largement distribué aux principaux tissus de l'organisme, à l'exception des graisses. Son volume apparent de distribution est d'environ 0,9 l/kg. Une fraction relativement limitée (environ 20 %) de paracétamol se lie aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Le tramadol est métabolisé de façon importante après une administration orale. Environ 30 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme inchangée alors que 60 % de la dose sont excrétés sous forme de métabolites.

Le tramadol est métabolisé par *O*-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP2D6) en métabolite M1, et par *N*-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP3A) en métabolite M2. Le métabolite M1 est ensuite métabolisé par *N*-déméthylation et conjugaison avec l'acide glucuronique. La demi-vie plasmatique d'élimination du métabolite M1 est de 7 heures. Le métabolite M1 possède des propriétés antalgiques et est plus puissant que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques en métabolite M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et sa contribution à l'effet clinique n'est probablement pas modifiée lors d'administrations répétées.

Le paracétamol est essentiellement métabolisé au niveau du foie par 2 voies majeures: la glucuronidation et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut être rapidement saturée aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4%) est métabolisée par le cytochrome P450 en un produit intermédiaire actif (la *N*-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après liaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite est augmentée.

Élimination

Le tramadol et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins. La demi-vie du paracétamol est d'environ 2 à 3 heures chez les adultes. Elle est un peu plus courte chez les enfants et un peu plus longue chez les nouveau-nés et les patients cirrhotiques. Le paracétamol est principalement éliminé par formation dose-dépendante de dérivés glucuro- et de sulfo-conjugués. Moins de 9 % du paracétamol sont excrétés inchangés dans les urines. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances est prolongée.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études conventionnelles utilisant les normes actuellement acceptées pour l'évaluation de la toxicité pour la reproduction et le développement ne sont pas disponibles.

Aucune étude préclinique n'a été réalisée sur l'association fixe (tramadol et paracétamol) en vue d'évaluer la carcinogénèse, la mutagénèse ou l'altération de la fertilité.

Aucun effet tératogène imputable au médicament n'a été observé dans la descendance des rats traités par voie orale par l'association tramadol/paracétamol.

L'association tramadol/paracétamol s'est avérée embryotoxique et fœtotoxique chez le rat à dose materno-toxique (50/434 mg/kg tramadol/paracétamol), soit 8,3 fois la dose maximale thérapeutique chez l'homme. Aucun effet tératogène n'a été observé à cette dose. La toxicité embryonnaire et fœtale s'est traduite par une diminution du poids du fœtus et par une augmentation des côtes surnuméraires. Des posologies plus faibles, entraînant une materno-toxicité moins sévère (10/87 et 25/217 mg/kg tramadol/paracétamol) n'ont pas entraîné de toxicité embryonnaire ou fœtale.

Les résultats des tests classiques de mutagénicité n'ont pas révélé de risque génotoxique potentiel du tramadol chez l'homme.

Les résultats des tests de carcinogénicité ne suggèrent pas de risque potentiel du tramadol chez l'homme.

Les études réalisées chez l'animal avec le tramadol révèlent, à doses très élevées, un effet sur l'organogénèse, l'ossification et la mortalité néonatale, associé à une maternotoxicité. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement des descendants ne sont pas modifiés. Le tramadol passe la barrière placentaire. La fertilité chez l'homme et la femme n'est pas affecté.

Des études complémentaires n'ont pas mis en évidence de risque génotoxique significatif du paracétamol à doses thérapeutiques (c'est-à-dire non toxiques).

Chez le rat et la souris, des études à long terme n'ont pas mis en évidence de risque cancérogène significatif aux doses non hépatotoxiques du paracétamol.

A ce jour, les études animales et l'expérience chez l'homme n'ont pas mis en évidence de toxicité sur les fonctions de reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Cellulose en poudre,
amidon pré-gélatinisé,
glycolate d'amidon sodique (Type A),
amidon de maïs,
stéarate de magnésium.

Pelliculage :

hypromellose,
lactose monohydraté,
dioxyde de titane (E171),
macrogol 6000,
oxyde de fer jaune (E172),
propylène glycol,
talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans pour tous les conditionnements sous plaquettes thermoformées en papier/PET/aluminium-PVC.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de ZALDIAR sont conditionnés sous plaquettes thermoformées en papier/PET/aluminium-PVC. Boîtes de 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Les comprimés de ZALDIAR sont conditionnés sous plaquettes prédécoupées unitaires en papier/PET/aluminium-PVC avec 2x1, 10x1, 20x1, 30x1, 40x1, 50x1, 60x1, 70x1, 80x1, 90x1 et 100x1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

S.A. GRÜNENTHAL N.V.
Lenneke Marelaan 8
1932 Sint-Stevens-Woluwe
BELGIQUE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE 244553

LU : 2003010017 (0337993 (20) / 0338083 (100))

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 27/01/2003

Date du dernier renouvellement : 02/03/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 25 décembre 2025