ANSM - Mis à jour le : 08/01/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tramadol..... 37,50 mg

Paracétamol..... 325, 00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : un comprimé 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

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune pâle, présentant le logo du laboratoire sur une des faces et la mention «T5» sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ZALDIAR est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses.

L'utilisation de ZALDIAR doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'utilisation de ZALDIAR doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de chlorhydrate de tramadol.

La dose devra être individuellement adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle du patient. La dose efficace antalgique la plus faible doit généralement être choisie. Une dose totale de 8 comprimés par jour (soit 300 mg de chlorhydrate de tramadol et 2600 mg de paracétamol) ne doit pas être dépassée. Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Adulte et adolescent (à partir de 12 ans) :

La dose initiale recommandée est de 2 comprimés de ZALDIAR (soit 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 650 mg de paracétamol). Des doses complémentaires peuvent être administrées en

fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés par jour (soit 300 mg de chlorhydrate 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 rubrique 4.4). Si la nature ou la sévérité de la maladie imposent un traitement répété ou un traitement prolongé, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (avec des pauses thérapeutiques si possible) pour 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 l'enfant de moins de 12 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé dans cette population.

Sujets âgés :

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de moins de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse :

L'élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants rénaux. Chez ces patients, la nécessité d'une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être soigneusement évaluée en fonction des besoins du patient.

Insuffisance hépatique :

L'élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants hépatiques. Chez ces patients, la nécessité d'une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être soigneusement évaluée en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.4). En raison de la présence de paracétamol, ZALDIAR ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale**.**

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

Objectifs du traitement et de son arrêt :

Avant l'instauration du traitement avec ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé, 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 listés en rubrique 6.1.

- Intoxication aiguë par l'alcool, les médicaments hypnotiques, les analgésiques centraux, les opioïdes ou les médicaments psychotropes.

- ZALDIAR ne doit pas être administré aux patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 2 semaines précédentes par les IMAO (voir rubrique 4.5).

- Insuffisance hépatique sévère.

- Epilepsie non contrôlée par un traitement (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales :

Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. La dose maximale de 8 comprimés de ZALDIAR 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 d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris les médicaments disponibles sans ordonnance) ou du 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 (voir rubrique 4.3). Les risques associés à un surdosage en paracétamol sont plus élevés chez les patients présentant une atteinte hépatique alcoolique non cirrhotique. En cas d'insuffisance hépatique modérée, il convient de discuter soigneusement d'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. En effet, bien qu'agoniste des opioïdes, le chlorhydrate de tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.

Des convulsions ont été rapportées principalement chez des patients prédisposés traités par tramadol et/ou traités par des médicaments pouvant diminuer le seuil épileptogène, en particulier inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, analgésiques centraux ou anesthésiques locaux. Les patients épileptiques contrôlés par un 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 chlorhydrate de tramadol aux doses recommandées. Le risque peut être accru lorsque les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la dose maximale recommandée.

L'administration concomitante de morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5.).

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. Le risque d'ACS augmente en fonction de la dose d'opioïdes utilisée. Chez les patients présentant une ACS, une diminution de

la dose totale d’opioïdes doit 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 sérotoninergigue 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 surrénalienne

Les antalgiques opioïdes peuvent occasionnellement provoquer une insuffisance surrénalienne réversible nécessitant une surveillance et un traitement de substitution par glucocorticoïde. Les symptômes d'insuffisance surrénale aiguë ou chronique peuvent inclure par ex. douleur abdominale sévère, nausées et vomissements, hypotension artérielle, fatigue extrême, diminution de l'appétit et perte de poids

Précautions d'emploi :

Risques liés à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou autres médicaments apparentés

L'utilisation concomitante de ZALDIAR et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles.

Si la décision de prescrire ZALDIAR en même temps que des médicaments sédatifs est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

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

Les patients doivent être suivis de près pour surveiller la survenue de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils connaissent 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 ZALDIAR 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 dépendants aux opioïdes, 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, ayant une altération de la conscience d'origine inconnue, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

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

Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui surviennent lors d'un sevrage aux opioïdes pourraient survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (voir section 4.8). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes d'administration. De rares cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (voir 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 nouvelles données complémentaires, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.

ZALDIAR contient du lactose. Les patients ne devront pas prendre ce médicament en cas d'antécédents héréditaires tels qu'une galactosémie, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose.

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

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

IMAO non sélectifs

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

IMAO sélectifs B

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

En cas de traitement récent par les IMAO, respecter un délai de 2 semaines avant la mise en route d'un traitement par tramadol.

Associations déconseillées

Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse 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 morphiniques (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 épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres produits abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).

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

Autres dérivés morphiniques (y compris les médicaments antitussifs et traitements de substitution). Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

Médicaments à action centrale / à effet dépresseur du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool et les médicaments stupéfiants à effet dépresseur du SNC

Autres dépresseurs du système nerveux central, tels qu'autres dérivés morphiniques (incluant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution), autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène.

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

L'utilisation concomitante de ZALDIAR avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou d'autres médicaments à effet dépresseur respiratoire ou du SNC (par exemple les 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 d'un effet dépresseur cumulatif sur le système nerveux central (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, si ZALDIAR est prescrit en même temps que des médicaments à effet dépresseur respiratoire ou sur le SNC, la dose efficace la plus faible 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 taux de prothrombine doit être réalisée périodiquement 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 en pré ou post-opératoire de l’anti-émétique antagoniste des récepteurs 5HT3 (ondansetron) a nécessité l’augmentation des doses de chlorhydrate 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. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Données concernant le paracétamol :

Les études sur les animaux sont insuffisantes pour conclure à une toxicité sur la reproduction. Un grand nombre de données sur les femmes enceintes n'ont pas mis en évidence de malformation, ou de toxicité fœtale / néonatale. Les études épidémiologiques sur le développement neurologique chez les enfants exposés au paracétamol in utero montrent des résultats non 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 chlorhydrate de tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut induire des modifications de la fréquence respiratoire habituellement non cliniquement significatives. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entrainer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né après la naissance en conséquence de l’accoutumance.

Allaitement

ZALDIAR étant une association fixe de principes actifs contenant du chlorhydrate de tramadol, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l’allaitement ou 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. Ainsi, dans la période post-partum immédiat, pour une dose maternelle orale quotidienne jusqu'à 400 mg, l'enfant allaité reçoit environ 3 % de la dose maternelle ajustée au poids. Par conséquent, le tramadol ne doit donc pas être utilisé au cours de l'allaitement, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par le tramadol. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire dans le cas d'une prise unique de tramadol.

Fertilité

Les études après-commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité.

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée avec l'association tramadol et paracétamol.

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

Le chlorhydrate de tramadol peut entraîner une somnolence ou une sensation de vertiges, qui peuvent être exacerbées par l'alcool ou d'autres dépresseurs 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 chlorhydrate de tramadol/paracétamol sont des nausées, des sensations vertigineuses et une somnolence, qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Les fréquences sont définies comme suit :

- Très fréquent : ? 1/10.
- Fréquent : ? 1/100 à 1/10.
- Peu fréquent : ? 1/1 000 à 1/100.
- Rare : ? 1/10 000 à 1/1 000.
- Très rare : 1/10 000.
- Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de gravité décroissant.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : palpitations, tachycardie, arythmie.

Affections oculaires :

- Rare : vision trouble, 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, méléna.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : frissons, douleurs thoraciques.

Investigations :

- Peu fréquent : augmentation des transaminases hépatiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : sensations vertigineuses, somnolence,
- Fréquent : céphalées, tremblements,
- Peu fréquent : contractions musculaires involontaires, paresthésie, amnésie
- Rare : ataxie, convulsions, syncope, troubles de la parole.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : état confusionnel, modification de l'humeur, anxiété, nervosité, humeur euphorique, troubles du sommeil,
- Peu fréquent : dépression, hallucinations, cauchemars,
- Rare : délire, dépendance médicamenteuse.

Surveillance post-commercialisation :

- 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, rash, 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 observée au cours des études cliniques, la survenue d'effets indésirables connus pour être liés à l'administration de chlorhydrate de tramadol ou de paracétamol seuls ne peut être exclue.

Tramadol :

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus.
- Les données post-marketing du chlorhydrate de tramadol ont révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, en particulier, une diminution du taux de prothrombine.
- Rarement (? 1/10000 à 1/1000): réactions allergiques avec symptômes respiratoires (par exemple dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, oedème de Quincke) et anaphylaxie.
- Rarement (? 1/10000 à 1/1000): modification de l'appétit, faiblesse musculaire, et dépression respiratoire.
- Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après administration de chlorhydrate de tramadol, dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (selon la sensibilité individuelle et la durée du traitement). Ils incluent des modifications de l'humeur (habituellement une humeur euphorique, occasionnellement dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, capacité décisionnelle, troubles comportementaux, troubles de la perception).
- Troubles du système nerveux : fréquence indéterminée : syndrome sérotoninergique.
- L'aggravation d'un asthme a été rapportée bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.
- Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés peuvent survenir, tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et

symptômes gastro-intestinaux.

- D'autres symptômes de sevrage ont été rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC.

- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : fréquence indéterminée : hoquet

Paracétamol :

- Les effets indésirables du paracétamol sont rares, toutefois 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 entraîner 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.

- De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés.

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée 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 prenant du paracétamol (voir rubrique 4.4). Une acidose pyroglutamique peut survenir chez ces patients en raison des faibles taux de glutathion.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet :https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

ZALDIAR est une association fixe de principes actifs. En cas de surdosage, la symptomatologie peut inclure les signes et symptômes de toxicité du chlorhydrate de tramadol, du paracétamol ou de ces deux principes actifs.

Symptômes liés au surdosage en chlorhydrate de tramadol :

En principe lors d'une intoxication par le chlorhydrate de tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier 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 aller jusqu'à l'arrêt respiratoire et au décès.

Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Symptômes liés au surdosage en paracétamol :

L'intoxication est particulièrement à craindre chez les jeunes enfants. Au cours des 24 premières heures, les symptômes d'un surdosage en paracétamol se manifestent par : 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 glucidique et une acidose métabolique peuvent survenir. Lors de cas de surdosage massif, l'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. Un excès de métabolites toxiques (habituellement dégradés par la glutathion-oxydase lorsque que le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique) pourrait se lier de façon irréversible au tissu hépatique.

Conduite 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 les tests hépatiques.

- Les tests hépatiques doivent être effectués au départ (du 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 en faisant vomir le patient (patient conscient), par irritation ou par lavage gastrique.

- Le maintien des fonctions vitales en particulier le maintien de la liberté des voies aériennes et de la fonction cardiovasculaire doit être mis en place; la naloxone est l'antidote en cas de dépression respiratoire dû au tramadol; les convulsions doivent être traitées par du diazépam.

- Le tramadol est très faiblement éliminé par hémodialyse ou par hémofiltration. Le traitement de l'intoxication aiguë par ZALDIAR par hémodialyse ou hémofitration seule n'est pas approprié à une 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 sous surveillance médicale. Un lavage gastrique doit être pratiqué chez tout adulte ou adolescent ayant ingéré environ 7,5 g ou plus de paracétamol dans les 4 heures précédentes ou chez un enfant ayant ingéré une dose > 150 mg/kg de paracétamol dans les 4 heures précédentes. 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 IV (NAC), 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 N-acétylcystéine doit 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 N-acétylcystéine doit être immédiatement débuté lorsqu'un surdosage massif est suspecté. Des mesures permettant le maintien des fonctions vitales doivent être mises en œuvre.

Indépendamment de la quantité de paracétamol rapportée avoir été ingérée, l'antidote du paracétamol, la N-acétylcystéine, doit être administré par voie orale ou intraveineuse dans les plus brefs délais, si possible dans les 8 heures suivant l'intoxication.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : opioïdes en association avec des antalgiques non-opioïdes ; Tramadol et paracétamol, code ATC : N02A J 13

Le tramadol est un analgésique opioïde d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs morphiniques ?, ? et ?, avec une affinité plus élevée pour les récepteurs ?. 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 présentent pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus modifiée.

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 de son métabolite M1 sont détectées 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 chlorhydrate 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 ?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 de chacun 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 de ZALDIAR, l'absorption orale 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 chlorhydrate 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 ; ainsi, ZALDIAR peut être administré indépendamment des repas.

Distribution

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

Le paracétamol semble être largement distribué aux principaux tissus 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.

Biotransformation

Le tramadol est métabolisé de façon importante après administration par voie orale. Environ 30 % de la dose est excrété dans les urines sous forme inchangée alors que 60 % de la dose est excrété 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 selon 2 voies hépatiques majeures : la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut être rapidement saturée aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4%) est transformée par le cytochrome P 450 en un métabolite 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 conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique 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 sulfo-conjugués. Moins de 9 % du paracétamol est excrété inchangé dans les urines.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances est augmentée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude conventionnelle utilisant les normes actuellement acceptées pour l'évaluation de la toxicité sur la reproduction et le développement n'est disponible.

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée sur l'association fixe (chlorhydrate de tramadol et paracétamol) pour évaluer la cancérogenèse, la mutagenèse ou son éventuel effet sur la fertilité.

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

L'association chlorhydrate de 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 des fœtus et par une augmentation des côtes surnuméraires. Des posologies plus faibles, entrainant une materno-toxicité moins sévère (10/87 et 25/217 mg/kg chlorhydrate de 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 chlorhydrate de tramadol chez l'homme.

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

Les études réalisées chez l'animal avec le chlorhydrate de tramadol révèlent, à doses très élevées, un effet sur l'organogenèse, 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 le mâle et la femelle n'a pas été modifiée.

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 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

Cellulose en poudre, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (Type A), amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, lactose monohydrate, dioxide de titane (E 171), macrogol 6000, oxyde de fer jaune (E 172), propylèneglycol, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 et 100 comprimés sous plaquette(s) thermoformée(s) (PVC - Papier/PET/aluminium).

2x1, 10x1, 20x1, 30x1, 40x1, 50x1, 60x1, 70x1, 80x1, 90x1 et 100x1 comprimés sous plaquette(s) prédécoupée(s) unitaire(s) thermoformée(s) (PVC – Papier/PET/aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur

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

LABORATOIRES GRÜNENTHAL
TOUR PACIFIC
11-13 COURS VALMY
92800 PUTEAUX

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

- 34009 358 569 1 3 : 20x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires thermoformées (Papier/PET/Aluminium-PVC) blanc opaque.

- 34009 563 602 7 7 : 30x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires thermoformées (Papier/PET/Aluminium-PVC) blanc opaque.

- 34009 563 603 3 8 : 60x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires thermoformées (Papier/PET/Aluminium-PVC) blanc opaque.

- 34009 563 597 3 8 : 100x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires thermoformées (Papier/PET/Aluminium-PVC) blanc opaque.

- 34009 302 969 7 4 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (Papier/PET/Aluminium-PVC) blanc opaque.

- 34009 551 023 5 9 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Papier/PET/Aluminium-PVC) blanc opaque.

- 34009 551 023 6 6 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (Papier/PET/Aluminium-PVC) blanc opaque.

- 34009 551 023 8 0 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (Papier/PET/Aluminium-PVC) blanc opaque.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. Prescription limitée à 12 semaines.