

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 février 2019

*tramadol, paracétamol***IXPRIM 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 20 (CIP : 340009 358 573 9 2)

**IXPRIM 37,5 mg/325 mg, comprimé effervescent**

Boîte de 20 (CIP : 340009 391 900 5 1)

**ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 20 (CIP : 340009 358 569 1 3)

**ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimé effervescent**

Boîte de 20 (CIP : 340009 391 876 7 9)

Laboratoire GRUNENTHAL

Code ATC	<b>N02AJ13 (tramadol et paracétamol)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« Les spécialités IXPRIM et ZALDIAR sont indiquées dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses. L'utilisation d'IXPRIM et ZALDIAR doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Pour la forme comprimé pelliculé : 5 avril 2002 (reconnaissance mutuelle) Pour la forme comprimé effervescent : 23 février 2009 (procédure décentralisée) Derniers rectificatifs d'AMM du 28/07/2017 pour ZALDIAR et 07/06/2018 pour IXPRIM (mise à jour et harmonisation des RCP).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	N	Système nerveux
	N02	Analgésique
	N02A	Opiïdes
	N02AJ	Opiïdes en association avec des analgésiques non opioïdes
	N02AJ13	Tramadol et paracétamol

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen des spécialités IXPRIM 37,5 mg / 325 mg, comprimés pelliculés, IXPRIM 37,5 mg / 325 mg, comprimés effervescents, ZALDIAR 37,5 mg / 325 mg, comprimés pelliculés, ZALDIAR 37,5 mg / 325 mg, comprimés effervescents inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12 avril 2013.

Dans son dernier avis du 18 septembre 2013, la Commission de la Transparence a considéré que le SMR de ces spécialités était important dans l'indication de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien de ce SMR important.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Les spécialités IXPRIM et ZALDIAR sont indiquées dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses.

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

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Suite à une revue de la littérature effectuée par le laboratoire, 3 études ont été retrouvées<sup>1,2,3</sup> mais ne peuvent être prises en compte par la commission de la Transparence en raison de leurs limites:

- une étude japonaise et une étude indienne dont les faiblesses méthodologiques (pas de critère de jugement principal défini et multiplicité des tests sans gestion de l'inflation du risque alpha pour la première, étude réalisée en ouvert et multiplicité des tests sans gestion de l'inflation du risque alpha pour la deuxième) ne permettent pas l'interprétation de leurs résultats.
- une troisième étude, coréenne, qui a évalué l'efficacité de l'association tramadol + paracétamol par rapport à un AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien) dont seul un résumé est disponible en langue anglaise, l'article entier étant rédigé en coréen.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

#### ► Données issues des PSUR :

Depuis la dernière évaluation de la Commission (datant du 18 septembre 2013), 2 PSUR couvrant la période du 02/08/2012 au 01/08/2018 ont été fournis.

Il a été mis en évidence les signaux suivants : trouble de la parole, mydriase, syncope, délire et myosis qui ont été identifiés comme nouveaux effets indésirables et ajoutés au RCP (rectificatif d'AMM du 28/07/2017 pour ZALDIAR et 07/06/2018 pour IXPRIM).

La revue des informations de tolérance pertinentes concernant :

- Les risques importants identifiés de convulsion, d'abus de médicaments et de pharmacodépendance, de syndrome sérotoninergique avec l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques, de surdosage, de réactions indésirables cutanées importantes dont la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens Johnson, et d'effet hypoglycémiant chez les patients diabétiques,
- Les risques importants potentiels d'obstruction gastro-intestinale/iléale et le risque foetal et néonatal après l'exposition au médicament durant la grossesse et l'allaitement,
- Les informations manquantes d'utilisation chez l'enfant âgé de moins de 12 ans,

n'a pas identifié de modification du profil de risque ou de preuve de facteurs de risques, précédemment inconnus.

#### ► Données issues des suivis réalisés par l'ANSM :

Dans le contexte du retrait du marché des spécialités contenant du dextropropoxyphène et en raison d'un report prévisible des prescriptions vers le tramadol, l'ANSM a renforcé la surveillance des médicaments à base de tramadol en mettant en place depuis 2009 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

<sup>1</sup> Tetsunaga et al. Efficacy of tramadol-acetaminophen tablets in low back pain patients with depression. J Orthop Sci 2015; 20 (2): 281-286

<sup>2</sup> Chandanwale et al. Efficacy and safety profile of combination of tramadol-diclofenac versus tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a Phase III, 5-day open-label study. Journal of Pain Research 2014;7 455-463

<sup>3</sup> Hur et al. Comparison of effectiveness and safety of tramadol/acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) for treatment of knee osteoarthritis in elderly patients. Ann Rheum Dis 2013; 71 Suppl 3

Enquête officielle de pharmacovigilance relative à la sécurité d'emploi des spécialités à base de tramadol sous la responsabilité du CRPV de Toulouse<sup>4</sup> :

Un premier rapport de ce suivi en population générale a été présenté au comité technique de pharmacovigilance (CTPV) de février 2012 et à la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) de mai 2012 (cf. avis de la CT du 18 septembre 2013).

En février 2016, un rapport a été présenté avec un focus particulier sur les cas observés après utilisation du tramadol en pédiatrie.

Il n'a pas été mis en évidence de nouveau signal, ni de signal majeur d'effet indésirable grave sur la période considérée (01/08/2011-31/12/2015). Il a été identifié un certain nombre d'erreurs médicamenteuses chez l'enfant notamment lors de la prescription des formes en solution buvable. Afin de réduire les erreurs médicamenteuses chez les enfants traités par tramadol solution buvable, le rapporteur a proposé de modifier la rubrique 4.2 du RCP « Posologie et mode d'administration ». Il a été aussi proposé d'attirer l'attention des prescripteurs sur ce risque d'erreurs et de leur suggérer de prescrire en gouttes par prise.

Le suivi pédiatrique du tramadol est maintenu à ce jour.

Un deuxième rapport en population générale issu du suivi national a été présenté au CTPV de septembre 2016.

Ce deuxième rapport confirme les effets indésirables déjà connus et fréquents tel que les effets neurologiques (somnolence, coma, crise convulsive, vertige), psychiatriques (confusion, hallucination) et gastro-intestinaux (nausée, vomissement).

Certains signaux déjà mis en évidence lors du précédent suivi se confirment (hypoglycémies, hyponatrémies, syndrome sérotoninergique et élévations d'INR en cas d'interaction avec les AVK) et un nouveau signal émerge (affections hépato-biliaires) ; le profil des atteintes hépatiques semble être plutôt cholestatique avec le tramadol seul et cytolytique en cas d'association au paracétamol.

Le CRPV rapporteur a souligné le fait que certains signaux potentiels nécessitaient d'être suivis particulièrement tels que les pancréatites, les atteintes hématologiques (anémies, thrombopénies et neutropénies), les troubles du rythme supra-ventriculaires et ventriculaires, les arrêts cardiorespiratoires et les réactions cutanées généralisées.

Suite à ce rapport le CTPV a demandé :

- l'ajout en rubrique 4.8 du RCP des affections hépato-biliaires en remplaçant la phrase actuelle : «dans quelques cas isolés une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol» par la mention : «Fréquence indéterminée : cholestase (tramadol seul), cytolyse hépatique (surtout en association avec le paracétamol), élévation des enzymes hépatiques»,
- la poursuite du suivi des cas d'hyponatrémie, suite au rejet de ce signal au PRAC,
- la saisine des centres antipoison afin d'investiguer les syndromes sérotoninergiques en cas de surdosage au tramadol,
- la poursuite du suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol.

Enquête d'addictovigilance sous la responsabilité du CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) de Toulouse<sup>5</sup>:

Selon le dernier compte rendu disponible du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (21 septembre 2017), le nombre de notifications concernant le tramadol recueillies par le réseau des CEIP est en augmentation constante ces dernières années. Comme dans les enquêtes précédentes, le traitement de la douleur représente le motif principal de début de l'usage du tramadol.

<sup>4</sup> [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ba12b0471172919bea7780509131f818.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ba12b0471172919bea7780509131f818.pdf)

<sup>5</sup> [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3fbd2bc20650cd980745a7463f1f6153.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3fbd2bc20650cd980745a7463f1f6153.pdf)

Depuis 2013, le tramadol est prescrit et utilisé (hors AMM) dans le cadre du traitement de la crise migraineuse. Des dépendances ainsi que des céphalées par abus de tramadol ont été notifiées. Pour la première fois, en 2015, il a été observé des cas de prescription de tramadol pour la substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes, cet usage étant pourtant hors AMM.

Des cas d'usages détournés sont décrits avec pour finalité la recherche d'un effet stimulant dans un contexte de stress ou d'un effet dopant en milieu sportif.

D'après l'OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible), il existe une augmentation régulière depuis 2011 des cas notifiés d'abus et de dépendance et de fausses ordonnances présentées en pharmacie.

D'après l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), 1,5 % des décès sont directement liés à la prise de tramadol en 2015 (en 2<sup>e</sup> position après la morphine).

Les résultats de l'enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) montrent qu'en 2015, le tramadol reste le premier antalgique opioïde impliqué dans les décès, cependant, le pourcentage de décès directement lié, a diminué depuis 2013.

Les dépendances secondaires, qui correspondent à des cas de polyconsommation de substances psychoactives, se trouvent en augmentation et ont dépassé 30 % des cas répertoriés depuis 2014. La dépendance primaire survient le plus fréquemment dans un contexte d'usage initial de traitement de la douleur (80-90% des cas renseignés depuis 2014). Les durées de traitement ont augmenté en 2016, pour dépasser deux ans dans 77 % des cas.

Le Comité technique s'est accordé, à titre prioritaire, sur le principe d'une communication auprès des professionnels de santé sur le risque d'abus et le risque potentiel de dépendance du tramadol. Il a également suggéré une modification du RCP préconisant de privilégier des prescriptions de courte durée. Ainsi, le RCP a été mis à jour pour intégrer la précaution d'emploi suivante : « une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer, même aux doses thérapeutiques. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (voir section 4.2 du RCP). Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte ».

Par ailleurs, une précaution d'emploi relative au risque de sevrage y compris pour les utilisations de courte durée a été ajoutée au RCP : « 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 du RCP). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes. De rares cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (voir rubrique 4.8 du RCP). »

### **04.3 Données d'utilisation/de prescription**

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité IXPRIM est estimé à 3 215 750 (environ 123 800 en comprimés effervescents et 3 092 000 en comprimés pelliculés) et le nombre de prescriptions de ZALDIAR est estimé à 444 000 (en comprimés pelliculés).

## 04.4 Stratégie thérapeutique<sup>6,7,8,9,10</sup>

Le choix d'un traitement antalgique dépend de l'intensité de la douleur, de son mécanisme physiopathologique (nociceptif, neuropathique, psychogène), de sa localisation, du contexte et des facteurs associés du patients (âge, comorbidités).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18 septembre 2013, la place des spécialités IXPRIIM et ZALDIAR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

L'utilisation de ces associations fixes de paracétamol et de tramadol doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol. Ces spécialités ne doivent être utilisées qu'après une évaluation soigneuse du rapport efficacité/effets indésirables, suivant l'étiologie de la douleur et le profil du patient.

Compte tenu du profil addictogène et des potentiels effets indésirables du tramadol, la Commission de la transparence rappelle que la prescription du tramadol doit se faire de manière raisonnée. Toute prescription doit prendre en compte les éléments suivants :

- les principaux effets indésirables du tramadol sont les nausées et vertiges, observés chez plus de 10% des patients. Le risque de convulsions avec le tramadol doit être pris en compte. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Ce risque est accru si les doses sont élevées (supérieures à la dose quotidienne recommandée de 400 mg) ou lors de l'association à des médicaments qui abaissent le seuil épileptogène. Pour rappel, le tramadol est contre-indiqué chez les patients dont l'épilepsie n'est pas contrôlée par un traitement.
- Il est à noter que des troubles neuropsychiques à type de confusion et exceptionnellement d'hallucination et/ou délire peuvent être observés chez certains sujets, principalement les personnes âgées. L'association à d'autres médicaments sédatifs, notamment psychotropes, majore le risque de dépression centrale avec confusion et altération de la vigilance.
- Lors de l'arrêt du traitement, il est nécessaire de réduire progressivement les doses, en raison du risque de survenue d'un syndrome de sevrage. L'utilisation prolongée de tramadol peut conduire à un état de dépendance.
- Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.

---

<sup>6</sup> [https://evidal.vidal.fr/recos/details/1775/douleur\\_de\\_l\\_adulte/prise\\_en\\_charge](https://evidal.vidal.fr/recos/details/1775/douleur_de_l_adulte/prise_en_charge)

<sup>7</sup> Haute Autorité de Santé. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Recommandations. Décembre 2008.

<sup>8</sup> Martinez V et al. Société française d'étude et traitement de la douleur. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs 2010;11: 3-21.

<sup>9</sup> AFSSAPS/SFETD/SFR. Mise au point - Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Mai 2011.

<sup>10</sup> HAS. Recommandations pour la pratique clinique - Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale. Novembre 2005.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 septembre 2013 n'ont pas à être modifiées.

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les douleurs modérées à sévères peuvent entraîner une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'IXPRIM et ZALDIAR dans leur indication est important.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique de la douleur.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>e</sup> intention selon l'intensité de la douleur. Leur utilisation doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IXPRIM / ZALDIAR reste important dans l'indication de l'AMM.

### 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

#### ▶ Autres recommandations

La Commission attire l'attention sur le risque de dépendance associée à la prise de tramadol.