

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

tramadol/paracétamol

**IXPRIM 37,5 mg/325 mg,
ZALDIAR 37,5 mg/325 mg,****comprimé pelliculé****Inscription : Primo-inscription****Complément de gamme****Adopté par la Commission de la transparence le 20 novembre 2024**

- Douleur, antalgique opioïde
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses.

L'utilisation d'IXPRIM et 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). »

Pas de progrès des nouvelles présentations **sous plaquettes non prédécoupées** par rapport aux présentations déjà disponibles **sous plaquettes prédécoupées unitaires**.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précisions	Ces spécialités sont un complément de gamme des spécialités IXPRIIM 37,5 mg/325 mg et ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimés pelliculés [<i>sous plaquettes prédécoupées unitaires</i> thermoformées (Papier/PET/Aluminium-PVC)], B/20 et B/60. Pour rappel, dans son avis de renouvellement du 6 février 2019, la Commission a octroyé à ces spécialités un service médical rendu important¹.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « IXPRIIM est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses. L'utilisation d'IXPRIIM 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). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Chlorhydrate de tramadol/paracétamol (N02AJ13) IXPRIIM 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé [sous plaquettes thermoformées (Papier/PET/Aluminium-PVC)] – Boite de 20 comprimés (CIP : 34009 302 969 6 7) ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé [sous plaquettes thermoformées (Papier/PET/Aluminium-PVC)] – Boite de 20 comprimés (CIP : 34009 302 969 7 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GRÜNENTHAL (Exploitant)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 05/04/2002
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 20 novembre 2024.

2. Complément d'informations

→ Complément de gamme

Lorsqu'il est bien conçu, l'étiquetage des conditionnements primaires contribue à la sécurité d'emploi du médicament, à la prévention des erreurs médicamenteuses, à la traçabilité et la conservation de la spécialité pharmaceutique. Pour les médicaments sous forme orale solide, les informations utiles au bon usage du médicament doivent rester lisibles sur le blister jusqu'à la dernière prise ; il est donc important de se rapprocher d'un **conditionnement unitaire, c'est-à-dire que chaque alvéole contenant chacune une unité de prise soit prédécoupée et comporte l'ensemble des informations**

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2906687/fr/ixprim-zaldiar-paracetamol-tramadol-chlorhydrate-de

d'identification obligatoires : dénomination commune internationale, dosage, forme pharmaceutique, nom du laboratoire titulaire de l'AMM, numéro de lot, date de péremption.^{2,3}

Les spécialités IXPRI 37,5 mg/325 mg et ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimés pelliculés (B/20 et B/60) **sous plaquettes prédécoupées unitaires** ne comportent actuellement pas les informations d'identification obligatoires sur chacune des alvéoles prédécoupées. Le laboratoire demande l'inscription des spécialités IXPRI 37,5 mg/325 mg et ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimés pelliculés (B/20) **sous plaquettes non prédécoupées**, qui s'éloignent des recommandations de l'ANSM.

➔ Prescription des spécialités à base de tramadol (seul ou en association) par voie orale

Les enquêtes de pharmacodépendance et d'addictovigilance⁴ montrent la persistance des cas de mésusage, d'abus et de surdosages avec le tramadol. Afin de réduire ces risques, la **durée maximale de prescription** des médicaments antalgiques contenant du tramadol (voie orale) est **limitée à 12 semaines** depuis le 15 avril 2020. Au-delà de 3 mois, la poursuite d'un traitement par une spécialité à base de tramadol (voie orale) nécessite une nouvelle ordonnance⁵. La Haute Autorité de Santé recommande de prescrire cet antalgique opioïde à la dose efficace la plus faible et pour la durée la plus courte possible⁶.

À compter du 1^{er} mars 2025, les médicaments contenant du tramadol ou de la codéine, seul ou en association à d'autres substances (paracétamol, ibuprofène...) seront dispensés uniquement sur présentation d'une **ordonnance sécurisée**. Le prescripteur devra y avoir inscrit en toutes lettres le dosage, la posologie et la durée de traitement⁷.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de IXPRI 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé et ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé (B/20) sont nombreux et comprennent des spécialités princeps et génériques. Ce sont les autres présentations actuellement remboursables à base de tramadol et de paracétamol indiquées dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses.

3.2 Service Médical Rendu

➔ Le traitement rapide et efficace des douleurs aiguës, notamment post-opératoires et en médecine d'urgence, a un impact immédiat sur le confort du patient et réduit les morbidités

² Étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie) - janvier 2018.
<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/06/recommandations-etiquetage-medicaments-forme-orale-solide-janvier-2018.pdf>

³ Les plaquettes non unitaires comportent aussi ces mentions, mais imprimées de manière aléatoire.

⁴ <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>

⁵ ANSM - Lettres aux professionnels de santé : Médicaments antalgiques contenant du tramadol par voie orale (seul ou association) - Limitation de la durée maximale de prescription à 12 semaines. 20 janvier 2021.
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicaments-antalgiques-contenant-du-tramadol-par-voie-orale-seul-ou-en-association-limitation-de-la-duree-maximale-de-prescription-a-12-semaines>

⁶ HAS - Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdosages.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf

⁷ <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-et-codeine-devront-etre-prescrits-sur-une-ordonnance-securisee-des-le-1er-decembre>

périopératoires et péritraumatiques. Les douleurs chroniques peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie du patient.

- ➔ Les spécialités IXPRIIM et ZALDIAR (tramadol/paracétamol) sont des médicaments à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen compte tenu de la fréquence et de l'intensité de leurs effets indésirables.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première ou de deuxième intention selon l'origine et l'intensité de la douleur. L'utilisation de ces spécialités doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol.

➔ Intérêt de santé publique

Les spécialités IXPRIIM et ZALDIAR (tramadol/paracétamol) conditionnées sous plaquettes thermoformées non prédécoupées ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites ; un impact négatif sur le parcours de soins du patient ne peut être exclu.

La Commission considère que le service médical rendu par IXPRIIM 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé, et ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé (tramadol/paracétamol), est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

3.4 Population cible

L'introduction des spécialités IXPRIIM 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé, et ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé, sous plaquettes non prédécoupées (B/20), dans la stratégie thérapeutique des douleurs modérées à sévères n'est pas de nature à modifier la population cible des patients relevant d'un traitement à base de tramadol et de paracétamol.

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Conformément aux recommandations de l'ANSM pour l'étiquetage du conditionnement primaire des formes orales solides sous forme de blisters, **la Commission recommande de privilégier les conditionnements sous plaquettes prédécoupées unitaires des spécialités à base de tramadol**, conditionnement unitaire permettant de retrouver pour chaque unité de prise les informations d'identification obligatoires des spécialités.

Par ailleurs, **la Commission jugerait pertinente la mise à disposition du conditionnement secondaire en boîte de 10 unités** des spécialités IXPRI 37,5 mg/325 mg et ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimés pelliculés (tramadol/paracétamol), **plus adapté à la prescription et la délivrance de cet antalgique opioïde pour des traitements de courte durée**⁸.

⁸ HAS - Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf