



NOVOTRAM[®] PAR
(cloridrato de tramadol + paracetamol)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido revestido

37,5mg + 325,0mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Novotram® PAR
cloridrato de tramadol + paracetamol

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido.

Embalagens contendo 10 ou 20 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de tramadol	37,5mg
paracetamol.	325,0mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido revestido

(celulose pó, amido, amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo, polissorbato 80 e cera de carnaúba).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Novotram® PAR é indicado para dores moderadas a severas de caráter agudo, subagudo e crônico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos de dose única

Em estudos duplo-cegos controlados por placebo e ativo, de grupos paralelos, de dose única e com desenho fatorial, dois comprimidos de cloridrato de tramadol + paracetamol administrados em pacientes com dor após procedimentos cirúrgicos orais proporcionaram melhor alívio do que o placebo ou até mesmo que uma mesma dose dos componentes ativos isolados. O início do alívio da dor após a administração de cloridrato de tramadol + paracetamol foi mais rápido que o tramadol isolado. O início da analgesia ocorreu em menos de uma hora. A duração do alívio da dor após administração de cloridrato de tramadol + paracetamol foi maior que a do paracetamol isolado. A analgesia foi, em geral, comparável ao ibuprofeno, o comparador. Em outro estudo de dose única em indivíduos com dor houve uma dose-resposta estatisticamente significativa para o alívio da dor proveniente de procedimentos cirúrgicos orais em relação ao placebo; 37,5mg de cloridrato de tramadol/325mg de paracetamol; e 75mg de cloridrato de tramadol/650mg de paracetamol.

Estudos para o tratamento de dor aguda

O estudo CAPSS-105 avaliou a segurança e eficácia de cloridrato de tramadol + paracetamol no tratamento de crises dolorosas de osteoartrite no joelho e quadril. Todos os 308 indivíduos randomizados foram incluídos na população a ser tratada (intenção de tratamento) e na população a ser avaliada quanto à segurança. Desses indivíduos, 197 foram randomizados com cloridrato de tramadol/paracetamol (102 com 37,5mg de cloridrato de tramadol/325mg de paracetamol; 95 com 75mg de cloridrato de tramadol/ 650mg de paracetamol para a dose inicial) e 111 foram randomizados com placebo. Os grupos de tratamento foram semelhantes em relação às características demográficas, como sexo e idade. A maioria dos indivíduos teve o joelho designado como articulação alvo do estudo (77,9%). Após uma dose inicial, os indivíduos receberam 1 a 2 comprimidos de 37,5mg de cloridrato de tramadol/325mg de paracetamol ou placebo correspondente a cada 4 a 6 horas, conforme necessário. Em geral, o cloridrato de tramadol/paracetamol foi mais efetivo que o placebo em ajudar os indivíduos em gerenciar as crises dolorosas de osteoartrite. Durante os dias 1 ao 5, o cloridrato de tramadol/paracetamol foi significativamente mais efetivo que o placebo em diminuir a média diária do Escore de intensidade da dor ($p<0,001$) e em aumentar a média diária do Escore para alívio da dor ($p<0,001$).

O estudo CAPSS-115 comparou o cloridrato de tramadol/paracetamol e paracetamol/codeína em indivíduos com dor pós-cirúrgica (ortopédica ou abdominal). De 306 indivíduos randomizados, 98 foram randomizados com cloridrato de tramadol/paracetamol, 99 com placebo e 109 com paracetamol com fosfato de codeína (30mg). Não houve diferenças clinicamente significativas entre os três grupos de tratamento para qualquer característica demográfica ou de linha de base. O cloridrato de tramadol/paracetamol foi estatisticamente superior ao placebo para todas as três variáveis primárias, ou seja, TOTPAR (alívio total da dor) ($p=0,004$), SPID (soma da diferença da intensidade da dor) ($p=0,015$) e SPRID (soma do total de alívio da dor e soma das diferenças da intensidade da dor) ($p=0,005$).

Estudos de tratamento de dor crônica

Os comprimidos de 37,5mg de cloridrato de tramadol/325 mg de paracetamol foram avaliados em três estudos controlados por placebo, em 960 pacientes com osteoartrite do quadril e joelho, e dor lombar. Cada estudo controlado por placebo iniciou com um período de titulação de dose de aproximadamente 10 dias, seguidos por uma fase de manutenção com doses de 1 a 2 comprimidos (37,5mg de tramadol/325mg de paracetamol para 75mg de tramadol/650mg de paracetamol) a cada 4 a 6 horas, não excedendo o máximo de 8 comprimidos ao dia. Todos os três estudos tiveram uma duração de tratamento de 90 dias. A dose diária média de cloridrato de tramadol + paracetamol para os estudos controlados variou de 4,1 para 4,2 comprimidos.

Dores de osteoartrite (CAPSS-114) e dor lombar (TRP-CAN-1 e CAPSS-112)

Todos os três estudos tiveram a intensidade final da dor medida pela escala visual analógica da dor (100mm) (VAS) como desfecho primário (veja Tabela 1 a seguir).

CAPSS-114:

O estudo CAPSS-114 incluiu 306 indivíduos que tiveram osteoartrite sintomática durante pelo menos 1 ano e continuaram a ter ao menos dor moderada devido à osteoartrite ($\geq 50/100$ mm na VAS) apesar do tratamento com doses estabelecidas de celecoxibe (≥ 200 mg/dia) ou rofecoxibe (25mg/dia) por pelo menos 2 semanas. Nenhuma outra medicação para dor ou outro tratamento que não fosse o medicamento estudado e os inibidores seletivos da COX-2 foram permitidos durante o andamento do estudo. Os indivíduos tratados com cloridrato de tramadol + paracetamol receberam uma média de 155mg de tramadol/1346mg de paracetamol durante o período de estudo.

CAPSS-112 e TRP-CAN-1:

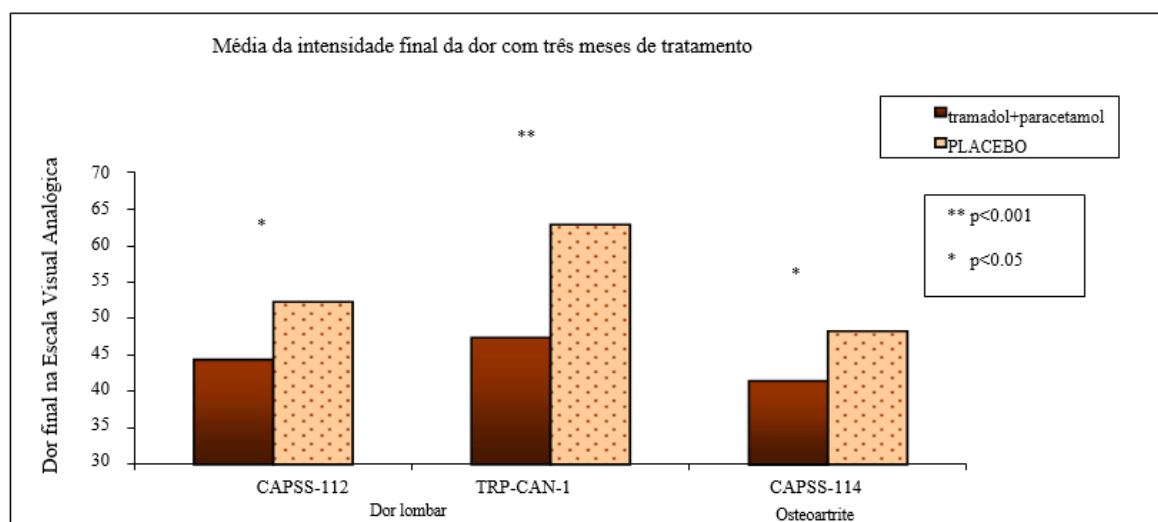
Nos estudos CAPSS-112 e TRP-CAN-1 foram incluídos 654 pacientes com dor lombar crônica que foi suficientemente grave para requerer medicação diariamente nos três meses anteriores e ao menos dor moderada (40/100mm) na VAS. A média diária de doses de cloridrato de tramadol + paracetamol para CAPSS-112 e TRP-CAN-1 foi 159mg de tramadol/1391mg de paracetamol e 158mg de tramadol/1369 mg de paracetamol, respectivamente.

Tabela 1: intensidade final da dor medida pela escala visual analógica (100mm), estudos de longa duração de dor de osteoartrite (CAPSS-114), dor lombar (TRP-CAN-1 e CAPSS-112)

Nº do estudo	Idade média em anos (faixa)	Desfecho primário	Teste	Comparador
			cloridrato de tramadol + paracetamol	Placebo
PRI/TRP-CAN-1	55,7 (22-76)	Intensidade final da dor (100mm VAS)		
		Linha de base	67,9 $\pm$ 14,95	67,6 $\pm$ 15,53
		Final	47,4 $\pm$ 31,39	62,9 $\pm$ 27,50
			cloridrato de tramadol + paracetamol vs. Placebo, $p < 0,001$	
CAPSS-112	57,5 (25-82)	Intensidade final da dor (100 mm VAS)		
		Linha de base	71,1 $\pm$ 14,54	68,8 $\pm$ 14,87
		Final	44,4 $\pm$ 30,59	52,3 $\pm$ 29,11
			cloridrato de tramadol + paracetamol vs. Placebo, $p = 0,015$	
CAPSS-114	49,6 (19-75)	Intensidade final da dor (100 mm VAS)		
		Linha de Base	69,0 $\pm$ 12,52	69,5 $\pm$ 13,17
		Final	41,5 $\pm$ 26,0	48,3 $\pm$ 26,63
			cloridrato de tramadol + paracetamol vs. Placebo, $p = 0,025$	

A média dos escores de intensidade final da dor com três meses de tratamento estão apresentadas na Figura 1 a seguir.

Figura 1: média da intensidade final da dor com três meses de tratamento vs. dor final na escala visual analógica



Referências bibliográficas:

1. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog.* 2001;48(3):79-81.
2. Fricke JR Jr, Karim R, Jordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther.* 2002;24(6):953-968.
3. Silverfield JC, Kamin M, Wu S-C, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther.* 2002;24(2):282-297.
4. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2004, 52:374-380.
5. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *The American Journal of Surgery.* 2004; 187:521-527.
6. Bourne, MH, Rosenthal NR, Xiang J, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. *Am J Orthoped.* Dec 2005; 34(12):592-597.
7. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M, for the CAPSS-114 Study Group. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Rheumatology.* 2004; 31(1): 150-156.
8. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/Acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain. *Clin. Ther.* 2003; 25(4): 1123-1141.
9. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N, on behalf of the Protocol TRP-CAN-1 Study Group. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2004; 31(12):2454-2463.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O tramadol é um analgésico sintético de ação central. Embora o seu modo de ação não seja totalmente conhecido, a partir de testes em animais pelo menos dois mecanismos complementares parecem aplicáveis: ligação do fármaco e do metabólito M1 aos receptores de μ -opioide e inibição fraca da recaptação da norepinefrina e da serotonina.

O paracetamol é outro analgésico de ação central. Embora o sítio e os mecanismos de ação exatos não estejam claramente definidos, parece que o paracetamol produz analgesia através da elevação do limiar da dor. O mecanismo potencial pode envolver inibição da via do óxido nítrico mediada por uma variedade de receptores de neurotransmissores incluindo N-metil-D-aspartato e Substância P.

Quando avaliada em modelo animal padrão, a combinação de tramadol e paracetamol exibiu um efeito sinérgico. Isto é, quando tramadol e paracetamol são administrados em conjunto, uma quantidade significativamente menor de cada fármaco foi necessária para produzir um determinado efeito analgésico que seria esperado se seus efeitos fossem meramente aditivos. O tramadol atinge atividade de pico em 2 a 3 horas com um efeito analgésico prolongado, de forma que a sua combinação com paracetamol, um agente analgésico de início de ação rápido e de curta duração, fornece benefício substancial aos pacientes em relação aos componentes isolados.

Propriedades farmacocinéticas

Geral

O tramadol é administrado sob a forma de racemato e tanto a forma (-) como a (+) do tramadol e do metabólito M1 são detectadas na circulação. A farmacocinética do tramadol e do paracetamol no plasma, após administração oral de um comprimido de Novotram® PAR é apresentada na Tabela 2. Embora o tramadol seja absorvido rapidamente após a administração, a sua absorção é mais lenta (e a meia-vida mais longa) quando comparado ao paracetamol.

Após dose oral única da combinação de tramadol e paracetamol (37,5mg/325,0mg), concentrações plasmáticas de pico de 64,3ng/mL / 55,5ng/mL de (+) tramadol/(-) tramadol e 4,2mcg/mL de paracetamol são alcançadas após 1,8 horas e 0,9 hora respectivamente. As médias das meias-vidas de eliminação ($t_{1/2}$) são 5,1 h / 4,7 h para (+) tramadol / (-) tramadol e 2,5 horas para o paracetamol.

Estudos farmacocinéticos de dose única e múltipla realizados com cloridrato de tramadol + paracetamol em voluntários não mostraram interações medicamentosas significativas entre tramadol e paracetamol.

Tabela 2. Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos da Média ($\pm$ DP) dos Enantiômeros (+)- e (-) do tramadol e M1 e paracetamol após uma Dose Única oral de um Comprimido de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) em Voluntários

Parâmetro ^a	(+)-tramadol		(-)-tramadol		(+)-M1		(-)-M1		Paracetamol	
$C_{\max}$ (ng/mL)	64,3	(9,3)	55,5	(8,1)	10,9	(5,7)	12,8	(4,2)	4,2	(0,8)
$t_{\max}$ (h)	1,8	(0,6)	1,8	(0,7)	2,1	(0,7)	2,2	(0,7)	0,9	(0,7)
CL/F (mL/min)	588	(226)	736	(244)	-	-	-	-	365	(84)
$t_{1/2}$ (h)	5,1	(1,4)	4,7	(1,2)	7,8	(3,0)	6,2	(1,6)	2,5	(0,6)

^a Para paracetamol, $C_{\max}$ foi medido como mcg/mL.

Absorção

O cloridrato de tramadol apresenta biodisponibilidade absoluta média de aproximadamente 75% após a administração de uma única dose oral de tramadol comprimido de 100mg. A concentração plasmática máxima média de tramadol racêmico e M1 após administração de dois comprimidos de cloridrato de tramadol + paracetamol ocorre aproximadamente duas e três horas, respectivamente, após a dose em adultos saudáveis.

A absorção oral de paracetamol após a administração de cloridrato de tramadol + paracetamol é rápida e quase completa e ocorre, principalmente, no intestino delgado. O pico de concentração plasmática do paracetamol ocorre dentro de 1 hora e não é afetado pela coadministração com tramadol.

Efeito da alimentação

A administração oral de Novotram® PAR com alimentos não afeta de forma significativa a concentração plasmática máxima ou a extensão de absorção de tramadol ou paracetamol, de modo que Novotram® PAR pode ser tomado independentemente das refeições.

Distribuição

Após dose intravenosa de 100mg, o volume de distribuição de tramadol foi 2,6 e 2,9 L/kg em homens e mulheres, respectivamente. A ligação de tramadol às proteínas plasmáticas é aproximadamente 20% e a ligação parece ser independente da concentração até 10mcg/mL. A saturação da ligação à proteína plasmática ocorre apenas em concentração fora da faixa clinicamente relevante. O paracetamol parece ser amplamente distribuído para a maioria dos tecidos, exceto para a gordura. O seu volume de distribuição aparente é 0,9L/kg. Uma porção relativamente pequena (~20%) do paracetamol liga-se às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Os perfis de concentração plasmática de tramadol e seu metabólito M1 medidos após a administração de Novotram® PAR em voluntários, não mostraram alteração significativa comparado à administração de tramadol isolado.

Aproximadamente 30% da dose é excretada na urina como fármaco inalterado, enquanto que 60% da dose é excretada como metabólitos. As principais vias metabólicas parecem ser a N- e a O-desmetilação e a glicuronidação ou sulfatação no fígado. O tramadol é extensivamente metabolizado por diversas vias, incluindo a CYP2D6. Os pacientes que são metabolizadores ultrarrápidos através da CYP2D6 podem converter tramadol no seu metabólito ativo (M1) de maneira mais rápida e completa do que outros pacientes. A prevalência deste genótipo CYP2D6 varia de acordo com a população e tem sido relatada na literatura de 1% a 10% em afro-americanos, americanos caucasianos, asiáticos e europeus (incluindo estudos específicos em gregos, húngaros e europeus do Norte) até cifras tão altas quanto 29% em Africanos / etíopes.

Aproximadamente 7% da população tem atividade reduzida da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 e são considerados “metabolizadores pobres” de debrisoquina, dextrometorfano, antidepressivos tricíclicos, entre outros medicamentos. Após uma dose oral única de tramadol, as concentrações de tramadol foram apenas ligeiramente maiores em “metabolizadores pobres” em relação aos “metabolizadores extensivos”, enquanto que as concentrações de M1 foram menores.

O paracetamol é metabolizado principalmente no fígado pela cinética de primeira ordem e envolve 3 vias principais separadas: a) conjugação com glicuronídeo; b) conjugação com sulfato e c) oxidação via citocromo, P450-dependente, via enzima oxidase de função mista para formar um metabólito intermediário reativo, o qual se conjuga com glutatona e é metabolizado para formar cisteína e conjugados do ácido mercaptúrico. A principal isoenzima do citocromo P450 envolvida parece ser a CYP2E1, com vias adicionais da CYP1A2 e CYP3A4.

Em adultos, a maior parte do paracetamol é conjugada com ácido glicurônico e, em menor extensão, com sulfato. Estes metabólitos derivados de glicuronídeo, sulfato e glutatona não têm atividade biológica. Em bebês prematuros, recém-nascidos e crianças pequenas, o conjugado de sulfato predomina.

Excreção

O tramadol e seus metabólitos são eliminados principalmente pelo rim. As meias-vidas de eliminação do tramadol racêmico e de M1 são aproximadamente 6 e 7 horas, respectivamente. A meia-vida de eliminação plasmática do tramadol racêmico aumentou de aproximadamente 6 para 7 horas com doses múltiplas de Novotram® PAR.

A meia-vida do paracetamol é cerca de 2 a 3 horas em adultos, sendo um pouco mais curta em crianças e um pouco mais longa em recém-nascidos e pacientes cirróticos. O paracetamol é eliminado principalmente pela formação de conjugados de glicuronídeo e sulfato de maneira dose-dependente. Menos de 9% do paracetamol é excretado inalterado na urina.

Informação não-clínica

Combinação de tramadol/paracetamol

Não há estudos em animais (in vivo) ou em laboratório (in vitro) sobre o produto (tramadol e paracetamol) para avaliar a carcinogênese, mutagênese ou comprometimento da fertilidade.

Não foram observados efeitos teratogênicos relacionados à droga na progênie de ratos tratados oralmente com a combinação de tramadol e paracetamol durante a gravidez. O produto tramadol/paracetamol mostrou ser embriotóxico e fetotóxico em ratos com uma dose matematicamente tóxica (50/434mg/kg de tramadol/paracetamol) 1,6 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos de 300 mg para tramadol e 2600mg para paracetamol (baseado na comparação da área superficial corporal), mas não foi teratogênica com este nível de dose. A toxicidade embrionária e fetal consistiu em diminuição do peso fetal e aumento de costelas supranumerárias. Doses matematicamente tóxicas menores e menos graves (10/87 e 25/217mg/kg de tramadol/paracetamol), correspondentes à 0,3 e 0,8 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos, não produziram toxicidade embrionária ou fetal.

Paracetamol

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Muitos estudos in vivo e in vitro de clastogenicidade (micronúcleos, aberrações cromossômicas e trocas entre cromátides irmãs) foram realizados com paracetamol. Entretanto, resultados positivos, ou seja, com evidência de potencial carcinagênico/mutagênico, foram encontrados apenas em doses ou concentrações muito acima dos níveis citotóxicos em estudos que foram conduzidos adequadamente.

Efeito na reprodução

Em um estudo de reprodução contínua, camundongos grávidos receberam 0,25, 0,5 ou 1,0% de paracetamol por meio da dieta (357, 715 ou 1430mg/kg/dia). Essas doses são aproximadamente 0,7, 1,3 e 2,7 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos, respectivamente, baseado na comparação da área superficial corporal. Uma redução relacionada a dose nos pesos corporais da prole da quarta e quinta ninhada do par de acasalamento tratado ocorreu durante a lactação e após o desmame em todas as doses. Os animais no grupo de alta dose tiveram um número reduzido de ninhadas por par de acasalamento, descendentes machos com uma porcentagem aumentada de espermatozoides anormais e pesos de nascimentos reduzidos nos filhotes da geração seguinte.

Fertilidade

Em estudos de paracetamol conduzidos pelo National Toxicology Program, avaliações da fertilidade foram realizados em camundongos da linhagem Swiss (suíços) por meio de um estudo de reprodução contínua. Não houve efeitos nos parâmetros em camundongos recebendo até 2,7 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos de paracetamol, baseada na comparação da área superficial corporal. Embora não houve efeito na motilidade ou densidade do esperma no epidídimo, houve um aumento significativo na porcentagem de esperma anormal em camundongos recebendo 2,7 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos (baseada na comparação da área superficial corporal) e houve uma redução no número de pares de acasalamento produzindo uma quinta ninhada nesta dose, sugerindo o potencial de toxicidade cumulativa com a administração crônica de paracetamol próximo ao limite superior da dose diária.

Cloridrato de tramadol

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Observou-se um pequeno aumento, mas estatisticamente significativo, em dois tumores murinos comuns, pulmonares e hepáticos, num estudo de carcinogenicidade em camundongos, particularmente em camundongos idosos (dose oral até 30 mg/kg, correspondente a 0,5 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos) durante aproximadamente dois anos. Este achado não indica risco em humanos. Nenhum desses achados ocorreu em um outro estudo de carcinogenicidade em ratos avaliados por 2 anos com doses orais de 30 mg/kg, correspondente à dose diária máxima recomendada em humanos.

O tramadol não foi mutagênico nos seguintes ensaios: teste de ativação microssomal de Ames Salmonella, ensaio de células de mamíferos CHO/HPRT, ensaio de linfoma de camundongos (na ausência de ativação metabólica), testes de mutação letal dominante em camundongos, teste de aberração cromossômica em hamsters chineses e testes de micronúcleo medula em camundongos e hamsters chineses.

Ocorreram resultados mutagênicos fracos na presença de ativação metabólica no ensaio de linfoma em camundongos e no teste do micronúcleo em ratos. Em geral, o peso da evidência desses testes indica que o tramadol não representa um risco genotóxico para humanos.

Fertilidade

Não foram observados efeitos na fertilidade para o tramadol a níveis de dose oral até 50 mg/kg em ratos machos e 75 mg/kg em ratos fêmeas.

Essas doses são 1,6 e 2,4 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos baseada na comparação da área superficial corporal.

Efeito na reprodução

O tramadol foi avaliado em estudos peri e pós-natais em ratos. A progênie de mães de que receberam doses orais (gavagem) de 50 mg/kg (1,6 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos baseada na comparação da área superficial corporal) ou mais tiveram pesos diminuídos e a sobrevivência das crias diminuiu no início da lactação a 80 mg/kg (2,6 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos baseada na comparação da área superficial corporal). Não foi observada toxicidade para progênie de mães recebendo 8, 10, 20, 25 ou 40 mg/kg (até 1,3 vezes a dose diária máxima recomendada baseada na comparação da área superficial corporal). Toxicidade materna foi observada em todos os níveis de dose de

tramadol neste estudo, mas os efeitos sobre a progênie foram evidentes apenas em níveis mais altos de dose onde a toxicidade materna era mais severa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Novotram® PAR é contraindicado:

- em pacientes que demonstraram previamente hipersensibilidade ao tramadol, paracetamol ou a qualquer componente da fórmula deste produto ou aos opioides;
- em casos de intoxicações agudas pelo álcool, hipnóticos, narcóticos, analgésicos de ação central, opioides ou psicotrópicos;
- em pacientes em tratamento com inibidores da monoaminooxidase (MAO) ou tratados com estes agentes nos últimos 14 dias;
- em pacientes com depressão respiratória significativa (vide “Advertências e precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Convulsões

Convulsões foram relatadas em pacientes recebendo tramadol na dose recomendada. Relatos espontâneos pós-comercialização indicam que o risco de convulsões aumenta com doses de tramadol acima das recomendadas. O uso concomitante de tramadol aumenta o risco de convulsões em pacientes tomando medicamentos serotoninérgicos, incluindo:

- inibidores seletivos da recaptação da serotonina (antidepressivos ISRS ou anoréticos);
- antidepressivos tricíclicos (ATCs) e outros compostos tricíclicos (ex.: ciclobenzaprina, prometazina, etc);
ou
- opioides.

A administração de tramadol pode aumentar o risco de convulsão em pacientes tomando inibidores da monoaminooxidase (IMAOs), neurolépticos ou outros fármacos que reduzem o limiar convulsivo.

O risco de convulsões também pode aumentar em pacientes com epilepsia, aqueles com história de convulsões ou em pacientes com risco reconhecido para convulsões [tais como trauma craniano, distúrbios metabólicos, abstinência de álcool ou drogas, infecções do Sistema Nervoso Central (SNC)]. Na superdose de tramadol, a administração de naloxona pode aumentar o risco de convulsão.

Reações anafiláticas

Pacientes com história de reações anafiláticas à codeína e a outros opioides podem estar sob risco aumentado e, portanto, não devem ser tratados com Novotram® PAR.

Reações anafiláticas sérias e raramente fatais foram relatadas em pacientes que receberam terapia com tramadol.

Aconselhe os pacientes a procurar atendimento médico imediato caso desenvolvam algum sintoma de reação de hipersensibilidade.

Depressão respiratória

Pacientes com depressão respiratória significativa (vide “Contraindicações”) ou asma brônquica aguda e grave apresentam maior risco de depressão respiratória com risco de vida, quando tratados com opioides. Novotram® PAR só deve ser utilizado nesta população de pacientes em um ambiente monitorado e com disponibilidade de equipamento de ressuscitação.

Novotram® PAR deve ser administrado com cautela em pacientes sob risco de depressão respiratória.

Quando doses elevadas de tramadol são administradas com medicamentos anestésicos ou álcool, pode ocorrer depressão respiratória e tais casos devem ser tratados como superdose. Se naloxona for administrada, deve-se ter cautela, pois ela pode precipitar a ocorrência de convulsões.

Os opioides podem causar distúrbios respiratórios relacionados ao sono, como síndromes da apneia do sono [incluindo Apneia Central do Sono (ACS)] e hipóxia (incluindo hipóxia relacionada ao sono) (vide “Reações Adversas”). O uso de opioides aumenta o risco de ACS de maneira dose-dependente. Avalie os

pacientes de maneira contínua em relação ao desenvolvimento recente de apneia do sono ou piora da apneia do sono existente. Nesses pacientes, considere reduzir ou interromper o tratamento com opioides, se apropriado, usando as melhores práticas para redução gradual de opioides. (vide “Posologia e modo de usar – tratamento de abstinência” e “advertências e precauções - tratamento de abstinência”).

Metabolismo ultrarrápido do tramadol pela CYP2D6

Pacientes que são metabolizadores ultrarrápidos através da CYP2D6, podem converter o tramadol para seu metabólito ativo (M1) de maneira mais rápida e completa do que outros pacientes. Esta rápida conversão pode resultar em níveis séricos de M1 maiores que os esperados, o que pode levar a maior risco de depressão respiratória (vide “Superdose – Sintomas e sinais - tramadol”). Nesses pacientes, conhecidos como metabolizadores ultrarrápidos por CYP2D6, recomenda-se medicação alternativa, redução da dose e/ou monitorização frequente dos sinais de superdose por tramadol, tais como depressão respiratória (vide “Propriedades farmacocinéticas”). Mesmo com regimes de dose definidos em bula, pacientes metabolizadores ultrarrápidos podem apresentar depressão respiratória potencialmente fatal ou fatal, ou apresentar sinais de superdosagem (como sonolência extrema, confusão ou respiração superficial) (vide “Superdose - sinais e sintomas, tramadol”).

Uso com depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo álcool

O uso concomitante de tramadol (princípio ativo de Novotram® PAR) com depressores do SNC, incluindo álcool, pode causar efeitos aditivos aos depressores do SNC, incluindo sedação profunda e depressão respiratória. Novotram® PAR deve ser usado com cautela e em dose reduzida em pacientes recebendo depressores do SNC, ambos pelo menor tempo possível (vide “Interações medicamentosas”).

Aumento da pressão intracraniana ou traumatismo craniano

Novotram® PAR deve ser usado com cautela em pacientes com pressão intracraniana aumentada ou traumatismo craniano. Alterações das pupilas (miose) provocadas pelo tramadol podem mascarar a existência, extensão ou o curso da patologia intracraniana. Deve-se suspeitar fortemente de reação adversa se for observado estado mental alterado em pacientes em uso de Novotram® PAR.

A administração de Novotram® PAR pode complicar a avaliação clínica de pacientes com condições abdominais agudas.

Dependência de drogas e potencial de abuso

Novotram® PAR contém tramadol como princípio ativo. Parte do efeito analgésico de Novotram® PAR é atribuível à ligação do princípio ativo, tramadol, ao receptor mu-opioide. Após administrações repetidas de opioides, pode ocorrer o desenvolvimento de tolerância, dependência física e dependência psicológica, mesmo nas doses recomendadas. Avaliar o risco de cada paciente para dependência e abuso de opioides antes de prescrever Novotram® PAR e monitorar todos os pacientes que recebem Novotram® PAR em relação ao desenvolvimento destes comportamentos. Os riscos são maiores em pacientes com história pessoal ou familiar de abuso de substâncias (incluindo abuso ou dependência de drogas ou álcool) ou doença mental (ex.: depressão maior).

Novotram® PAR não deve ser administrado a pacientes dependentes de opioides. O tramadol demonstrou reiniciar a dependência física em alguns pacientes previamente dependentes de outros opioides.

Risco aumentado de hepatotoxicidade com o uso de álcool

Alcoólatras crônicos podem estar sob risco aumentado de toxicidade hepática com o uso excessivo de paracetamol.

Tratamento da abstinência

Sintomas de abstinência podem ocorrer se o **Novotram® PAR for descontinuado abruptamente**, ataques de pânico, ansiedade grave, alucinação, parestesia, zumbido e sintomas do SNC não usuais foram também raramente relatados com a descontinuação abrupta do cloridrato de tramadol.

A experiência clínica sugere que os sintomas de abstinência podem ser aliviados pela redução gradual da medicação.

Uso com medicamentos serotoninérgicos

Novotram® PAR deve ser usado com bastante cautela em pacientes sob tratamento com medicamentos serotoninérgicos ISRSs. O uso concomitante de tramadol com medicamentos serotoninérgicos, incluindo os ISRSs, aumenta o risco de eventos adversos, incluindo convulsões e síndrome serotoninérgica (vide “Interações medicamentosas”).

Disfunção renal

Novotram® PAR não foi estudado em pacientes com disfunção renal. A experiência com tramadol sugere que a disfunção renal resulta em decréscimo da taxa e da extensão de excreção do tramadol e seu metabólito ativo, M1. Em pacientes com depuração de creatinina menor que 30 mL/min, recomenda-se que o intervalo de administração de Novotram® PAR seja aumentado, não excedendo 2 comprimidos a cada 12 horas.

Disfunção hepática

O uso de Novotram® PAR em pacientes com disfunção hepática grave não é recomendado.

Reações cutâneas graves

Reações cutâneas graves, tais como Pustulose Exantematosa Aguda Generalizada, Síndrome de Stevens-Johnson, e Necrólise Epidérmica Tóxica, foram relatadas muito raramente em pacientes recebendo paracetamol. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações cutâneas graves e o uso do medicamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea ou de qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Hiponatremia

A hiponatremia foi relatada muito raramente com o uso de Novotram® PAR, geralmente em pacientes com fatores de risco predisponentes, como pacientes idosos e/ou em pacientes em uso de medicações concomitantes que podem causar hiponatremia. Em alguns relatórios, a hiponatremia pareceu ser o resultado da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) e resolvida com a descontinuação de Novotram® PAR e do tratamento apropriado (por exemplo, restrição de fluidos). Durante o tratamento com Novotram® PAR, monitorização de sinais e sintomas da hiponatremia é recomendado para pacientes com fatores de risco predisponentes.

Condições gastrointestinais

Pacientes com distúrbios do trato biliar ou histórico de cirurgia biliar devem ser monitorados quanto ao potencial desenvolvimento de pancreatite aguda.

Casos de disfunção esofágica induzida por opioides (OIED), também conhecida como distúrbio da motilidade esofágica, têm sido relatados em pacientes que utilizam opioides. O risco de OIED pode aumentar à medida que a dose e/ou a duração do uso de opioides aumenta.

Hiperprolactinemia

O uso prolongado de opioides pode estar associado ao aumento dos níveis de prolactina e à diminuição dos níveis de hormônios sexuais. Os sintomas podem incluir galactorreia, ginecomastia, impotência, diminuição da libido, infertilidade ou amenorreia. Se houver suspeita de hiperprolactinemia, recomenda-se a realização de exames laboratoriais apropriados e a descontinuação do tratamento com Novotram® PAR deve ser considerada.

Insuficiência adrenal

Insuficiência adrenal tem sido relatada com o uso de opioides, mais frequentemente após uso prolongado. Os sintomas podem incluir náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, fraqueza, tontura ou pressão arterial baixa. Se houver suspeita de insuficiência adrenal, recomenda-se a realização de exames laboratoriais apropriados e a descontinuação do tratamento com Novotram® PAR deve ser considerada.

Acidose piroglutâmica/acidose metabólica com alto gap aniônico

Novotram® PAR deve ser usado com cautela em pacientes em estados de depleção de glutatona (por exemplo, pacientes com insuficiência renal ou hepática grave, sepse ou desnutrição), pois o uso de paracetamol pode aumentar o risco de acidose piroglutâmica (APG), um tipo raro de acidose metabólica com alto gap aniônico (AMAGA). Recomenda-se cautela também em pacientes tratados com paracetamol isoladamente ou quando coadministrado com penicilinas isoxazolílicas (ex.: flucloxacilina) devido ao risco aumentado de APG/AMAGA (vide “Interações Medicamentosas”). Se houver suspeita de AMAGA devido à acidose piroglutâmica, recomenda-se a descontinuação imediata do paracetamol e monitoramento rigoroso.

Uso em crianças

A segurança e a eficácia de Novotram® PAR não foram estudadas na população pediátrica.

Precauções gerais

A dose recomendada de Novotram® PAR não deve ser excedida.

Novotram® PAR não deve ser coadministrado com outros produtos à base de tramadol ou paracetamol.

Uso na gravidez (categoria C), lactação e fertilidade

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Gravidez

Foi demonstrado que tramadol atravessa a placenta. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Não foi estabelecida a utilização segura durante a gravidez.

O uso de opioides durante o parto pode resultar em depressão respiratória no recém-nascido.

O uso prolongado de Novotram® PAR ou outros opioides durante a gravidez, pode levar à síndrome de abstinência neonatal. Este risco é particularmente aumentado durante o último trimestre da gravidez.

Lactação

Novotram® PAR não é recomendado para mães que estejam amamentando, pois, a segurança em crianças e recém-nascidos não foi estudada.

O tramadol está sujeito ao mesmo metabolismo polimórfico que a codeína, estando os metabolizadores ultrarrápidos de substratos da CYP2D6 potencialmente expostos a níveis de O-desmetiltramadol (M1) de risco de vida. Pelo menos uma morte foi relatada em uma criança amamentada exposta a altos níveis de morfina no leite materno, porque a mãe era uma metabolizadora ultrarrápida de codeína. Um bebê amamentado por mãe metabolizadora ultrarrápida em uso de Novotram® PAR pode ser potencialmente exposto a níveis elevados de M1 e apresentar depressão respiratória com risco de vida. Por este motivo, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Novotram® PAR.

Fertilidade

O uso crônico de opioides pode causar uma redução na fertilidade em mulheres e homens com potencial reprodutivo. Não é conhecido se esses efeitos na fertilidade podem ser revertidos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Novotram® PAR pode afetar a habilidade mental ou física necessária para a realização de tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas, durante o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Intervalo QT

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Orientar o seu paciente a não ultrapassar o limite máximo diário de paracetamol, a não consumir outro medicamento contendo paracetamol (devido ao risco de superdosagem) e a não consumir álcool durante o uso deste medicamento, pois essas ações aumentam o risco de dano hepático.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base em suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, o tramadol e o paracetamol exibem potencial para interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Os vários tipos de interação, recomendações gerais associadas e listas de exemplos são descritos abaixo. Essas listas de exemplos não são abrangentes e, portanto, recomenda-se que a bula de cada medicamento coadministrado com tramadol e paracetamol seja consultada para informações relacionadas às vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas com relação à coadministração.

Tabela: Interações medicamentosas com Novotram® PAR

Inibidores da CYP2D6	
Mecanismo:	Inibição enzimática, resultando em diminuição da taxa de metabolismo do tramadol
Impacto clínico:	A utilização concomitante de inibidores da CYP2D6 e Novotram® PAR pode resultar em aumento da concentração plasmática de tramadol e em diminuição da concentração plasmática de M1, particularmente quando é adicionado um inibidor após ter-se alcançado uma dose estável de Novotram® PAR. Como M1 é um agonista opioide-μ mais potente, a diminuição da exposição ao M1 pode resultar em diminuição dos efeitos terapêuticos e resultar em sinais e sintomas de abstinência ao opioide em pacientes que desenvolveram dependência física ao tramadol. O aumento da exposição ao tramadol pode resultar em efeitos terapêuticos aumentados ou prolongados e em aumento do risco de eventos adversos graves, incluindo convulsões e síndrome serotoninérgica. Após descontinuar um inibidor do CYP2D6, à medida que os efeitos do inibidor diminuem, a concentração plasmática de tramadol diminuirá e a concentração plasmática de M1 aumentará, o que poderá aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos, mas também aumentar as reações adversas relacionadas à toxicidade dos opiáceos, podendo causar depressão respiratória potencialmente fatal (vide “Propriedades farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas”).
Intervenção:	Se for necessário o uso concomitante de um inibidor da CYP2D6, acompanhe atentamente os pacientes quanto às reações adversas, incluindo abstinência aos opiáceos, convulsões e síndrome serotoninérgica (vide “Advertências e Precauções - Metabolismo ultrarrápido do tramadol pela CYP2D6”). Se um inibidor da CYP2D6 for descontinuado, considere reduzir a dose de Novotram® PAR até que seja alcançada a estabilidade dos efeitos do

	medicamento. Acompanhe os pacientes de perto para eventos adversos, incluindo depressão respiratória e sedação.
Exemplos	Quinidina, fluoxetina, paroxetina, amitriptilina e bupropiona
Inibidores da CYP3A4	
Mecanismo:	Inibição enzimática, resultando em diminuição da taxa de metabolismo do tramadol
Impacto Clínico:	A utilização concomitante de Novotram® PAR e um inibidor da CYP3A4 pode aumentar a concentração plasmática do tramadol e resultar em maior metabolismo via CYP2D6 e níveis mais elevados de M1. Após a interrupção de um inibidor da CYP3A4, à medida que os efeitos do inibidor diminuem, a concentração plasmática de tramadol diminui, resultando em diminuição da eficácia dos opiáceos e, possivelmente, em sinais e sintomas de abstinência aos opioides em pacientes que desenvolveram dependência física ao tramadol.
Intervenção:	Se o uso concomitante for necessário, considerar a redução da dose de Novotram® PAR até que se alcance estabilidade nos efeitos do medicamento. Acompanhe os pacientes de perto quanto ao risco aumentado de eventos adversos graves, incluindo convulsões e síndrome serotoninérgica, e reações adversas relacionadas à toxicidade de opioides, incluindo depressão respiratória potencialmente fatal, particularmente quando um inibidor é adicionado após a dose estável de Novotram® PAR ser alcançada. Se um inibidor da CYP3A4 for descontinuado, considere aumentar a dose de cloridrato de tramadol + paracetamol até que seja alcançada a estabilidade dos efeitos da droga e acompanhe os pacientes quanto a sinais e sintomas de abstinência ao opioide.
Exemplos	Antibióticos macrolídeos (por exemplo, eritromicina), agentes antifúngicos azólicos (por exemplo, cetoconazol), inibidores de protease (por exemplo, ritonavir).
Indutores da CYP3A4	
Mecanismo:	Indução enzimática, resultando em aumento da taxa de metabolismo do tramadol.
Impacto clínico:	O uso concomitante de Novotram® PAR e de um indutor da CYP3A4 pode diminuir a concentração plasmática de tramadol, resultando em diminuição da eficácia ou início de síndrome de abstinência em pacientes que desenvolveram dependência física ao tramadol. Após descontinuar um indutor da CYP3A4, à medida que os efeitos do indutor diminuem, a concentração plasmática de tramadol aumenta, o que pode aumentar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como as reações adversas, podendo causar depressão respiratória grave, convulsões e síndrome serotoninérgica
Intervenção:	Se o uso concomitante for necessário, considere aumentar a dose de Novotram® PAR até que seja alcançada a estabilidade dos efeitos do medicamento. Acompanhe os pacientes em busca de sinais de abstinência a opioides. Se um indutor da CYP3A4 for descontinuado, considere a redução da dose de Novotram® PAR e monitore convulsões, a síndrome serotoninérgica, sinais de sedação e depressão respiratória. Pacientes que tomam carbamazepina, um indutor da CYP3A4, podem ter efeito analgésico significativamente reduzido do tramadol. Como a carbamazepina aumenta o metabolismo do tramadol, e devido ao risco de convulsão associado ao tramadol, a administração concomitante de Novotram® PAR e carbamazepina não é recomendada.

Exemplos:	rifampicina, carbamazepina, fenitoína
Benzodiazepínicos e outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) incluindo álcool	
Mecanismo:	Efeito farmacodinâmico aditivo ou sinérgico
Impacto Clínico:	O uso concomitante de tramadol com depressores do Sistema Nervoso Central, como benzodiazepínicos e outros sedativos/hipnóticos, agentes anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes, opioides ou álcool, pode produzir efeitos depressores do SNC aditivos, como sedação profunda e depressão respiratória. Se o uso concomitante de Novotram® PAR com um depressor do SNC for clinicamente necessário, utilize as menores doses efetivas e pelo menor tempo de ambos os medicamentos e siga atentamente os pacientes em busca de sinais de depressão respiratória. Devido ao efeito farmacodinâmico aditivo, o uso concomitante de benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC, incluindo o álcool, pode aumentar o risco de hipotensão, depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte.
Intervenção:	Limitar a prescrição concomitante desses medicamentos para uso em pacientes para os quais opções alternativas de tratamento são inadequadas. Limite as dosagens e duração ao mínimo necessário. Acompanhe os pacientes atentamente quanto a sinais de depressão respiratória e sedação (vide “Advertências e precauções”).
Exemplos:	Benzodiazepínicos e outros sedativos/hipnóticos, tranquilizantes, relaxantes musculares, anestésicos gerais, outros opioides, álcool.
Medicamentos serotoninérgicos	
Mecanismo:	Efeito farmacodinâmico aditivo ou sinérgico
Impacto clínico:	O uso concomitante de tramadol com medicamentos serotoninérgicos aumenta o risco de eventos adversos, incluindo convulsões e síndrome serotoninérgica.
Intervenção:	Tenha cautela ao administrar Novotram® PAR em pacientes que estejam tomando medicamentos serotoninérgicos e monitore sinais de eventos adversos. Descontinuar o Novotram® PAR caso se suspeite de síndrome serotoninérgica.
Exemplos:	Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSs), antidepressivos tricíclicos (ATCs), triptanos, antagonistas do receptor 5-HT ₃ , medicamentos que afetam o sistema neurotransmissor de serotonina (por exemplo, mirtazapina e trazodona) e alguns relaxantes musculares (por exemplo, ciclobenzaprina, metaxalona).
Inibidores da monoaminaoxidase (IMAOs)	
Mecanismo:	Efeito farmacodinâmico aditivo ou sinérgico
Impacto Clínico:	A utilização concomitante de Novotram® PAR com inibidores da MAO, ou a utilização no prazo de 14 dias após sua descontinuação, é contraindicada devido ao risco aumentado de convulsões e síndrome serotoninérgica (vide “Contraindicações”). As interações de IMAO com opioides podem manifestar-se como síndrome serotoninérgica (vide “Advertências e precauções - Uso com inibidores de recaptação de serotonina”) ou toxicidade por opioides (por exemplo, depressão respiratória, coma) (vide “Advertências e precauções - depressão respiratória”).
Intervenção:	Não use Novotram® PAR em pacientes que tomam inibidores da MAO ou dentro de 14 dias após o término de tal tratamento.
Exemplos:	fenelzina, tranilcipromina, linezolida
varfarina	
Impacto Clínico:	Conforme clinicamente apropriado, avaliação periódica do tempo de protrombina deve ser realizada quando Novotram® PAR e esses agentes são administrados concomitantemente devido a relatos de aumento da Razão Normalizada Internacional (INR) em alguns pacientes.

	A vigilância pós-comercialização do tramadol revelou relatos raros de alteração do efeito da varfarina, incluindo elevação do tempo de protrombina. Houve vários relatos sugestivos de que o paracetamol pode produzir hipoprotrombinemia quando administrado com compostos do tipo varfarina
Intervenção:	Monitore o tempo de protrombina dos pacientes em tratamento com varfarina em busca de sinais de interação e ajuste a dose de varfarina, conforme necessário.
Flucloxacilina	
Mecanismo:	Efeito farmacodinâmico aditivo ou sinérgico
Impacto clínico:	Acidose metabólica de alto gap aniônico (AMAGA) do ácido piroglutâmico (5-oxoprolinemia) tem sido relatado com o uso concomitante de doses terapêuticas de paracetamol e flucloxacilina. Pacientes relatados como de maior preocupação são mulheres idosas com doenças subjacentes como sepse, anormalidades da função renal e desnutrição. A maioria dos pacientes melhoram após interromper a utilização de um ou de ambos os medicamentos. (Vide “Advertências e Precauções - Acidose piroglutâmica/acidose metabólica com alto gap aniônico”).
Intervenção:	Cuidado deve ser exercido quando flucloxacilina é utilizado concomitante com paracetamol, uma vez que a ingestão concomitante tem sido associada como AMAGA, devido a acidose piroglutâmica, especialmente em pacientes com fatores de risco. Descontinue Novotram® PAR e/ou flucloxacilina se houve suspeita de AMAGA.
cimetidina	
Impacto clínico:	A administração concomitante de tramadol e cimetidina não resulta em alterações clinicamente significativas na farmacocinética do tramadol.

Uso com anticonvulsivantes

Alguns relatos sugerem que os pacientes tomando anticonvulsivantes a longo prazo que excedem a dose de paracetamol podem estar sob risco aumentado de hepatotoxicidade devido ao metabolismo acelerado do paracetamol.

Uso com diflunisal e paracetamol

A administração concomitante de diflunisal e paracetamol produz aumento de 50% nos níveis plasmáticos de paracetamol em voluntários normais. Novotram® PAR deve ser usado com cautela e os pacientes monitorados cuidadosamente.

Interação com alimentos

A administração de Novotram® PAR com alimentos não afeta de forma significativa a sua taxa ou extensão de absorção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Prazo de validade: 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Novotram® PAR apresenta-se como comprimido revestido amarelo, oblongo, biconvexo com borda, com gravações em uma das faces, superfície homogênea, lisa e sem pigmentos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração

Os comprimidos de Novotram® PAR devem ser administrados por via oral. Novotram® PAR pode ser administrado independentemente das refeições.

Posologia

A dose diária máxima de Novotram® PAR é 1 a 2 comprimidos a cada 4 a 6 horas, de acordo com a necessidade para alívio da dor, até o máximo de 8 comprimidos ao dia. A menor dose eficaz deve ser usada pelo menor período de tempo.

Nas condições dolorosas crônicas, o tratamento deve ser iniciado com 1 comprimido ao dia e aumentado em 1 comprimido a cada 3 dias, conforme a tolerância do paciente, até atingir a dose de 4 comprimidos ao dia. Depois disso, Novotram® PAR pode ser administrado na dose de 1-2 comprimidos a cada 4-6 horas, até o máximo de 8 comprimidos ao dia.

Nas condições dolorosas agudas, o tratamento pode ser iniciado com a dose terapêutica completa (1-2 comprimidos a cada 4-6 horas), até o máximo de 8 comprimidos ao dia.

Tratamento de abstinência

Não pare de usar Novotram® PAR abruptamente. Os sintomas de abstinência podem ser aliviados pela redução gradual da medicação (vide “Advertências e precauções - tratamento de abstinência”).

Populações especiais

- Uso em crianças

A segurança e a eficácia de Novotram® PAR não foram estudadas na população pediátrica.

- Idosos (65 anos ou mais)

Não foram observadas diferenças gerais em relação à segurança ou à farmacocinética entre indivíduos ≥ 65 anos e indivíduos mais jovens.

- Disfunção renal

Em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30mL/min, recomenda-se aumentar o intervalo entre as administrações de Novotram® PAR de forma a não exceder 2 comprimidos a cada 12 horas.

- Insuficiência hepática

Não é recomendado o uso de Novotram® PAR em pacientes com insuficiência hepática grave.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Visão geral das reações adversas ao medicamento

Os efeitos adversos dos comprimidos de Novotram® PAR (cloridrato de tramadol e paracetamol) são similares aos de outros analgésicos opioides e representam uma extensão dos efeitos farmacológicos da classe de medicamentos. Os principais riscos dos opioides incluem depressão do sistema respiratório e nervoso central e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca.

Os efeitos adversos mais frequentemente observados com Novotram® PAR são dores de cabeça, tonturas, náuseas, constipação e sonolência, conforme apresentado na Tabela 3.

Reações adversas ao medicamento em estudos clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições muito específicas, as taxas dos eventos adversos em estudos clínicos podem não refletir as taxas observadas na prática e não devem ser comparados com taxas de estudos clínicos de outros fármacos. As informações provenientes de estudos clínicos são úteis para identificar os eventos adversos relacionados ao medicamento e para aproximação das taxas.

O cloridrato de tramadol + paracetamol foi administrado a 1.597 pacientes durante estudos duplo-cegos ou abertos em períodos longos para dor crônica não oncológica. Destes pacientes, 539 tinham 65 anos ou mais. Os eventos adversos relatados com maior frequência foram no Sistema Nervoso Central e gastrointestinal. Estes são efeitos comuns associados a outros fármacos com atividade agonista opioide.

Tabela 3. Eventos adversos relatados em pelo menos 2% dos indivíduos que receberam cloridrato de tramadol + paracetamol para dor crônica^a e com incidência maior que o placebo.

Sistema corpóreo Eventos adversos	cloridrato de tramadol + paracetamol (N=481) %	Placebo (N=479) %
Corpo como um todo		
Fadiga	7	2
Ondas de calor	2	0
Sintomas gripais	3	2
Distúrbios cardiovasculares		
Hipertensão	3	1
Distúrbios do Sistema Nervoso Central e Periférico		
Dor de cabeça	15	10
Tontura	11	4
Hipoestesia	2	0
Distúrbios do sistema gastrointestinal		
Náusea	18	5
Constipação	16	5
Boca seca	8	1
Vômito	5	1
Dor abdominal	5	4
Diarreia	5	3
Distúrbios psiquiátricos		
Sonolência	14	2
Insônia	5	1
Anorexia	4	1
Nervosismo	2	0
Distúrbios da pele e anexos		
Prurido	6	1
Sudorese aumentada	4	0
Erupção cutânea	3	1

^a em estudos controlados com placebo com duração de 3 meses.

Incidência de pelo menos 1% - Relação de causalidade pelo menos possível ou maior.

A lista a seguir contém reações adversas que ocorreram com incidência de pelo menos 1% em estudos clínicos com uma população exposta ao tramadol/paracetamol de 2.836 indivíduos em 18 estudos combinados para tratamento da dor aguda e crônica.

Corpo como um todo: astenia, fadiga, ondas de calor.

Sistema Nervoso Central e Periférico: tontura, dor de cabeça, tremor.

Sistema gastrointestinal: dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, boca seca, náusea, vômito.

Distúrbios psiquiátricos: anorexia, ansiedade, confusão, euforia, insônia, nervosismo, sonolência.

Pele e anexos: prurido, erupção cutânea, sudorese aumentada.

Entre estes, os eventos adversos mais comuns ($\geq 5\%$ dos indivíduos) emergentes do tratamento foram náusea (14%), tontura (10%), sonolência (9%), constipação (8%), vômito (5%) e dor de cabeça (5%). Estes dados estão consistentes com os dados apresentados na Tabela 3.

Sedação: A sedação é um efeito colateral comum dos analgésicos opioides, especialmente em indivíduos sem uso anterior de opioides. Sedação também pode ocorrer, em parte, porque os pacientes geralmente se recuperam de uma fadiga prolongada após alívio de dor persistente. A maioria dos pacientes desenvolve tolerância aos efeitos sedativos dos opioides dentro de três a cinco dias e, se a sedação não for excessiva, não necessitará de nenhum tratamento, apenas deve-se garantir a segurança do paciente. Se a sedação excessiva persistir além de alguns dias, a dose do opioide deve ser reduzida e as causas alternativas devem ser investigadas. Algumas delas são: medicamentos concomitantes depressores do Sistema Nervoso Central, disfunção hepática ou renal, metástases cerebrais, hipercalcemia e insuficiência respiratória. Se for necessário reduzir a dose, pode-se aumentar cuidadosamente novamente após três ou quatro dias se for

óbvio que a dor não está bem controlada. Tontura e instabilidade podem ser causadas por hipotensão postural, particularmente em pacientes idosos ou debilitados, e podem ser aliviadas se o paciente se deitar.

Náusea e vômito: náusea é um efeito colateral comum no início da terapia com analgésicos opioides e acredita-se que ocorra por ativação da zona de gatilho do quimiorreceptor, estimulação do aparelho vestibular e pelo retardo do esvaziamento gástrico. A prevalência de náusea diminui após o tratamento continuado com analgésicos opioides. Ao instituir terapia com opioide para dor crônica, a prescrição rotineira de um antiemético deve ser considerada. No paciente com câncer, a investigação da náusea deve incluir causas como constipação intestinal, obstrução intestinal, uremia, hipercalcemia, hepatomegalia, invasão tumoral do plexo celíaco e uso concomitante de medicamentos com propriedades emetogênicas. Náusea persistente que não responde à redução da dose pode ser causada por estase gástrica induzida por opioides e pode ser acompanhada por outros sintomas, incluindo anorexia, saciedade precoce, vômito e plenitude abdominal. Esses sintomas respondem ao tratamento crônico com agentes procinéticos gastrointestinais.

Constipação: Praticamente todos os pacientes ficam constipados enquanto tomam opioides de forma persistente. Em alguns pacientes, particularmente nos idosos ou acamados, pode ocorrer impactação fecal. É essencial alertar os pacientes quanto a isso e instituir um regime apropriado para controle intestinal no início da terapia prolongada com opioides. Laxantes estimulantes, amolecedores de fezes e outras medidas apropriadas devem ser usadas conforme necessário. Como a impactação fecal pode se apresentar como diarreia paradoxal, a presença de constipação deve ser excluída em pacientes em tratamento com opioide antes do início do tratamento para diarreia.

Os seguintes efeitos adversos ocorrem menos frequentemente com analgésicos opioides e incluem aqueles relatados em estudos clínicos com Novotram® PAR, relacionados ou não ao tramadol e paracetamol.

Reações adversas medicamentosas menos comuns nos estudos clínicos (<1%).

A lista a seguir contém eventos adversos clinicamente relevantes que ocorreram com incidência menor que 1% com tramadol/paracetamol em estudos clínicos.

Corpo como um todo: dor no peito, rigidez, síncope, síndrome de abstinência, reação alérgica.

Distúrbios cardiovasculares: hipertensão, agravamento da hipertensão, hipotensão, edema dependente.

Sistema Nervoso Central e Periférico: ataxia, convulsões, hipertonía, enxaqueca, agravamento da enxaqueca, contração involuntária dos músculos, parestesia, estupor, vertigem.

Sistema gastrointestinal: disfagia, melena, edema de língua.

Distúrbios auditivos e vestibulares: zumbido.

Distúrbios do ritmo e batimentos cardíacos: arritmia, palpitação, taquicardia.

Distúrbios do sistema hepático e biliar: função hepática anormal, aumento da TGP (ALT), aumento da TGO (AST).

Distúrbios do metabolismo e nutricionais: perda de peso, hipoglicemia, aumento da fosfatase alcalina, aumento de peso.

Distúrbios musculoesqueléticos: artralgia.

Distúrbios plaquetários, hemorrágicos e da coagulação: aumento do tempo de coagulação, púrpura.

Distúrbios psiquiátricos: amnésia, despersonalização, depressão, abuso de drogas, labilidade emocional, alucinação, impotência, pesadelos, pensamento anormal.

Distúrbios das células vermelhas sanguíneas: anemia.

Sistema respiratório: dispneia, broncoespasmo.

Distúrbios da pele e anexos: dermatite, erupção cutânea eritematosa.

Sistema urinário: albuminúria, distúrbios da micção, oligúria, retenção urinária.

Distúrbios da visão: visão anormal.

Distúrbios das células brancas e sistema retículo-endotelial: granulocitopenia e leucocitose.

Outros eventos adversos clinicamente significativos relatados previamente em estudos clínicos ou em relatos pós-comercialização com cloridrato de tramadol

Outros eventos adversos que foram relatados durante o tratamento com medicamentos à base de tramadol e cuja relação de causalidade não foi bem determinada incluem: vasodilatação, hipotensão ortostática, isquemia do miocárdio, edema pulmonar, reações alérgicas (incluindo anafilaxia, urticária, síndrome de

Stevens-Johnson/Síndrome da Necrólise Epidérmica Tóxica), disfunção cognitiva, dificuldade de concentração, depressão, tendência suicida, hepatite, insuficiência hepática, agravamento da asma e sangramento gastrointestinal. Relatos de anormalidades em exames laboratoriais incluíram elevação nos testes de creatinina e função hepática.

Síndrome serotoninérgica (cujos sintomas podem incluir alteração da situação mental, hiperreflexia, febre, calafrios, tremor, agitação, diaforese, convulsões, coma) foi relatada quando o tramadol foi utilizado concomitantemente com outros agentes serotoninérgicos como inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da MAO.

A experiência pós-comercialização com o uso de produtos que contenham tramadol incluiu raros relatos de delírio, miose, midríase, transtornos da fala e, muito raramente, de transtornos de movimento, incluindo discinesia e distonia. A vigilância pós-comercialização revelou raras alterações do efeito da varfarina, incluindo elevação do tempo de protrombina. QT prolongado no eletrocardiograma, fibrilação ventricular e taquicardia ventricular foram relatados durante o uso pós-comercialização.

Foram relatados casos de hipoglicemia em pacientes fazendo uso de tramadol. A maioria dos relatos foi em pacientes com fatores de risco predisponentes, incluindo diabetes ou insuficiência renal, ou em pacientes idosos. Deve-se ter cautela ao prescrever tramadol a pacientes diabéticos. Monitorização mais frequente dos níveis de glicose no sangue pode ser apropriada, inclusive no início ou no aumento da dose. Casos de hiponatremia e/ou SIADH foram notificados muito raramente em pacientes que tomaram tramadol, geralmente em pacientes com fatores de risco predisponentes, tais como os idosos ou aqueles que utilizaram medicações concomitantes e que podem causar hiponatremia

Deficiência androgênica: O uso crônico de opioides pode influenciar o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, levando à deficiência androgênica que pode se manifestar como libido baixa, impotência, disfunção erétil, amenorreia ou infertilidade. O papel dos opioides na síndrome clínica do hipogonadismo é desconhecido, porque os vários estressores clínicos, físicos, de estilo de vida e psicológicos que podem influenciar os níveis dos hormônios gonadais não foram adequadamente controlados nos estudos realizados até o momento. Pacientes com sintomas de deficiência de andrógenos devem ser submetidos a avaliação laboratorial.

Outros eventos adversos clinicamente significativos previamente relatados em estudos clínicos ou relatos pós-comercialização com paracetamol

Reações alérgicas (principalmente erupção cutânea) ou relatos de hipersensibilidade secundária ao paracetamol foram raros e geralmente controlados pela descontinuação do medicamento e, quando necessário, tratamento sintomático. Houve vários relatos que sugerem que o paracetamol pode produzir hipoprotrombinemia quando administrado com compostos com ação semelhante à varfarina. Em outros estudos, o tempo da protrombina não foi alterado.

Foi verificado através do “Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb”, consulta ao banco de dados do CNMM – Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos e Micromedex® (Drugdex Evaluation), que há registro da reação adversa rubor associada ao uso da substância tramadol.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Ingestão acidental

A ingestão acidental de tramadol pode resultar em depressão respiratória e convulsões devido a uma superdose de tramadol. Depressão respiratória e convulsões foram relatadas em uma criança após a ingestão de um único comprimido.

Fatalidades devido à superdose de tramadol também foram relatadas

Sintomas e sinais

Uma vez que Novotram® PAR é uma associação de dois fármacos, o quadro clínico de uma dose excessiva pode incluir sinais e sintomas de toxicidade de tramadol, de paracetamol ou de ambos. Os sintomas iniciais

da superdose de tramadol incluem depressão respiratória e/ou convulsões e do paracetamol, observados dentro das primeiras 24 horas, incluem: irritação gastrointestinal, anorexia, náusea, vômito, mal-estar, palidez e diaforese.

tramadol

As consequências potenciais sérias da superdose do componente tramadol são depressão respiratória, letargia, coma, convulsão, parada cardíaca e morte. Adicionalmente, casos de prolongamento do intervalo QT foram relatados durante superdose.

Leucoencefalopatia tóxica foi relatada após overdose de opioides.

paracetamol

O paracetamol na superdose maciça pode causar toxicidade hepática em alguns pacientes. Os primeiros sintomas após uma superdose potencialmente hepatotóxica podem incluir: irritação gastrointestinal, anorexia, náuseas, vômitos, mal-estar, palidez e diaforese. Evidência clínica e laboratorial de toxicidade hepática pode não ser aparente antes de 48 a 72 horas após a ingestão.

Tratamento

Uma superdose única ou múltipla com Novotram® PAR pode ser uma superdose polimedicamentosa potencialmente letal, e recomenda-se consultar especialistas apropriados, se disponível.

Embora a naloxona reverta alguns, mas não todos, os sintomas causados pela superdose com tramadol, o risco de convulsões também aumenta com a administração de naloxona. Com base na experiência com tramadol, não se espera que a hemodiálise seja útil em uma superdose porque remove menos de 7% da dose administrada em um período de diálise de 4 horas.

No tratamento de uma superdose com Novotram® PAR, deve-se dar atenção inicial à manutenção adequada da ventilação juntamente com tratamento geral de suporte. Dado que as estratégias para o controle da superdose evoluem continuamente, é aconselhável entrar em contato com uma central de controle de intoxicação para obter as recomendações mais recentes para o controle de uma superdose. A hipotensão é, em geral, hipovolêmica e deve responder à administração de fluidos. Vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados, conforme necessário. Entubação endotraqueal deve ser realizada quando necessário, para fornecer respiração assistida.

Em pacientes adultos e pediátricos, ou em qualquer indivíduo que apresente uma quantidade desconhecida de paracetamol ingerido ou com uma história questionável ou pouco confiável sobre o momento da ingestão, deve-se obter o nível plasmático de paracetamol e ser tratado com acetilcisteína. Se um teste não puder ser obtido e a ingestão estimada de paracetamol exceder de 7,5 a 10 gramas para adultos e adolescentes ou 150mg/kg para crianças, a administração de N-acetilcisteína deve ser iniciada e continuada durante um ciclo completo de terapia

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS:

Registro:1.7817.0898

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA**



Importado e registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980 - Bloco 12, Nível 3, Sala A - Alphaville Empresarial - Barueri - SP
CEP 06465-134 - C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07

Produzido por: Tecnandina S.A.

Av. Manuel Cordova Galarza Km 6 ½.
Quito, Equador



ANEXO B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/05/2021	1916059/21-3	10298 - SIMILAR - Notificação de alteração de rotulagem	18/05/2021	1916059/21-3	10298 - SIMILAR - Notificação de alteração de rotulagem	18/05/2021	Versão Inicial	VP/VPS	Comprimido revestido
02/02/2022	0418632/22-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/02/2022	0418632/22-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/02/2022	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido revestido
							6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	
18/05/2023	0505387/23-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	18/05/2023	0505387/23-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	18/05/2023	2.COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido revestido
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	
25/10/2023	1165794/23-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	25/10/2023	1165794/23-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	25/10/2023	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido revestido
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	
--		10450 - SIMILAR – Notificação de	--		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto	--	Atualização do texto de bula em conformidade com o novo marco de rotulagem, incluindo adequações conforme	VP/ VPS	Comprimido revestido

		Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12			de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		a RDC nº 768/2022 e a inserção de frases de alerta em atendimento à RDC nº 770/2022 e à Instrução Normativa nº 200/2022.		
--	--	--	--	--	---	--	--	--	--