

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ANTALGEX T 37,5 mg/325 mg, cápsula

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém: Cloridrato de tramadol 37,5 mg ; paracetamol 325 mg

Excipientes com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ANTALGEX T é indicado para o tratamento sintomático da dor moderada a intensa.

A utilização de ANTALGEX T deve ser limitada a pacientes com dor moderada a intensa que necessitem de tratamento com uma combinação de paracetamol e tramadol (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A utilização de ANTALGEX T deve ser limitada a pacientes com dor moderada a intensa que necessitem de tratamento com uma combinação de paracetamol e tramadol.

A dose deve ser ajustada de acordo com a intensidade da dor e sensibilidade individual do paciente. Em geral, deve ser prescrita a dose mínima eficaz de efeito analgésico.

A dose total de 8 cápsulas ou 80 ml de suspensão oral (equivalente a 300 mg de tramadol e 2600 mg de paracetamol) por dia não pode ser excedida. O intervalo de dosagem não pode ser inferior a 6 horas.

Adultos e adolescentes (a partir de 12 anos e acima de 50 kg)

A dose inicial recomendada é de 2 cápsulas. Podem ser administradas doses adicionais conforme necessário, sem exceder 8 cápsulas por dia (300 mg de tramadol e 2600 mg de paracetamol).

As tomas devem ser espaçadas de pelo menos 6 horas.

O ANTALGEX T não deve ser administrado por mais tempo do que o estritamente necessário (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Se for necessário o uso repetido ou tratamento prolongado com ANTALGEX T, devido à gravidade da doença, deve-se proceder a uma monitorização atenta e regular (se possível, com intervalos terapêuticos) a fim de verificar se há necessidade de tratamento adicional.

População pediátrica

A segurança e a eficácia deste medicamento não foram estabelecidas em crianças com menos de 12 anos de idade. O tratamento não é recomendado nesta população.

Pacientes idosos

O ajuste posológico geralmente não é necessário em pacientes até aos 75 anos de idade sem manifestação clínica de insuficiência hepática ou renal. Em pacientes com mais de 75 anos de idade, a eliminação pode ser prolongada. Portanto, se necessário, o intervalo de dosagem deve ser prolongado de acordo com as necessidades do paciente.

Insuficiência renal / diálise

A eliminação do tramadol é retardada em pacientes com insuficiência renal. Nestes pacientes, o aumento dos intervalos de dosagem deve ser considerado de forma prudente em função das necessidades do paciente.

Insuficiência hepática

A eliminação do tramadol é retardada em pacientes com insuficiência hepática. Nestes pacientes, o aumento dos intervalos de dosagem deve ser considerado de forma prudente em função das necessidades do paciente (ver secção 4.4). Devido à presença de paracetamol, o ANTALGEX T não pode ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas devem ser engolidas como estão, com uma quantidade suficiente de líquido.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao tramadol, paracetamol ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Intoxicação aguda com álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides ou outros psicotrópicos.
- O ANTALGEX T não deve ser administrado a pacientes tratados concomitantemente, ou que tenham sido tratados nas 2 semanas anteriores, com IMAO (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).
- Epilepsia não controlada por tratamento (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).
- Insuficiência hepática grave

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

- Em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos, não deve ser excedida a dose máxima de 8 cápsulas de ANTALGEX T. Para evitar o risco de sobredosagem acidental, os pacientes devem ser informados de que não devem exceder a dose recomendada nem utilizar outros medicamentos que contenham paracetamol (incluindo medicamentos de venda livre) ou cloridrato de tramadol sem aviso prévio do médico.
- O ANTALGEX T não é recomendado para insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 10 ml/min).
- O ANTALGEX T não deve ser administrado em pacientes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3 Contraindicações). Os riscos associados à sobredosagem de paracetamol são mais elevados em pacientes com doença hepática alcoólica não cirrótica. Em pacientes com insuficiência hepática moderada, o prolongamento do intervalo entre doses deve ser cuidadosamente avaliado.
- O ANTALGEX T não é recomendado para insuficiência respiratória grave.
- O tramadol não é adequado para o tratamento de substituição em pacientes com dependência de opiáceos, o tramadol não pode corrigir sintomas de abstinência de morfina.
- Durante o tratamento com tramadol, foram observados casos de convulsões em pacientes predispostos ou tratados com fármacos que podem reduzir o limiar convulsivo, em particular com inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos centrais ou anestésicos locais. Os pacientes com epilepsia controlados por tratamento ou os pacientes suscetíveis de sofrerem convulsões devem ser tratados com ANTALGEX T apenas quando absolutamente necessário. Houve registo de

convulsões em pacientes que tomaram tramadol nas doses recomendadas. Este risco pode aumentar quando as doses de tramadol excedem a dose máxima recomendada.

- A administração concomitante de agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) não é recomendada (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).
- Há que agir com prudência caso exista algum dos seguintes fatores de risco, que podem reduzir o limiar de toxicidade hepática do paracetamol: insuficiência hepática (incluindo síndrome de Gilbert), hepatite aguda, insuficiência renal, alcoolismo crónico e adultos muito magros (<50 kg). A dose deve, nestes casos, ser adaptada (ver secção 4.2).
- O tratamento concomitante com fármacos que influenciam a função hepática, a desidratação e a desnutrição crónica (baixas reservas de glutathiona hepática) também são fatores de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade e podem, eventualmente, diminuir o limiar de toxicidade hepática. A dose diária máxima certamente não pode ser excedida nestes pacientes.
- Há que ter precaução quando o paracetamol é administrado a pacientes com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase e anemia hemolítica.

Em caso de febre aguda, sinal de infecção secundária ou persistência de queixas, é necessário consultar um médico.

Precauções de utilização

Pode desenvolver-se tolerância e dependência física e/ou psicológica, mesmo em doses terapêuticas. A necessidade clínica de tratamento com analgésicos deve ser reavaliada regularmente (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração). Em pacientes dependentes de opiáceos e em pacientes com história de abuso e dependência de fármacos, o tratamento só deve ser administrado por um curto período e sob supervisão médica. O ANTALGEX T deve ser utilizado com precaução em pacientes com traumatismo craniano, em pacientes propensos a convulsões, em pacientes com disfunção biliar, choque, alteração de consciência de origem desconhecida, perturbações do centro respiratório ou da função respiratória ou com aumento da pressão intracraniana.

A sobredosagem com paracetamol pode causar toxicidade hepática em alguns pacientes .

Podem ocorrer sintomas de abstinência semelhantes aos manifestados durante a abstinência de opiáceos mesmo em doses terapêuticas e durante o tratamento de curta duração (ver secção 4.8 Efeitos secundários). Os sintomas de abstinência podem ser evitados reduzindo gradualmente a dosagem no momento da interrupção do tratamento, especialmente após longos períodos de tratamento. Foram relatados casos raros de dependência e abuso (ver secção 4.8 Efeitos secundários).

Num estudo, o uso de tramadol durante uma anestesia geral com enflurano e óxido nitroso estimulou a memória intra-operatória. Até que estejam disponíveis novos dados clínicos, deve ser evitada a utilização de tramadol durante anestésias pouco profundas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Combinações contraindicadas

- **IMAOs não seletivos**

Risco de desenvolvimento de síndrome serotoninérgica: diarreia, taquicardia, sudorese, tremores, confusão e até coma.

- **IMAOs seletivos A**

Por extrapolação de IMAOs não seletivos

Risco de desenvolvimento de síndrome serotoninérgica: diarreia, taquicardia, sudorese, tremores, confusão e até coma.

- **IMAOs seletivos B**

Manifestações de excitação central que evocam a síndrome serotoninérgica: diarreia, taquicardia, sudorese, tremores, confusão e até coma.

Em caso de tratamento recente por IMAOs, respeitar um atraso de 2 semanas antes do início do tratamento com tramadol.

Combinações desaconselhadas

- **Álcool**

O álcool aumenta o efeito sedativo dos analgésicos opioides.

A alteração do estado de vigília pode tornar perigosa a condução de veículos e o manuseamento de máquinas.

Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e medicamentos que contenham álcool.

- **Carbamazepina e outros indutores enzimáticos**

Risco de diminuição da eficácia e duração da ação devido à diminuição das concentrações plasmáticas de tramadol.

- **Agonistas-antagonistas de opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)**

Diminuição do efeito analgésico pelo bloqueio competitivo dos receptores, com o risco de desenvolvimento de síndrome de abstinência.

Concomitância a ter em conta

- O tramadol pode desencadear convulsões e aumentar o potencial convulsivo dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRNs), antidepressivos tricíclicos e outros fármacos que diminuem o limiar convulsivo (como a bupropiona, a mirtazapina e o tetrahydrocannabinol).
- A utilização terapêutica concomitante de tramadol e fármacos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptção de serotonina-noradrenalina (ISRNs), inibidores MAO (ver secção 4.3 Contraindicações), antidepressivos tricíclicos e mirtazapina, pode causar toxicidade serotoninérgica. A síndrome serotoninérgica é mais provável quando um dos seguintes sintomas é observado:

- Clónus espontâneo
- Clónus induzido ou ocular com agitação ou diaforese
- Tremores e hiper-reflexia
- Hipertonia e temperatura corporal > 38 °C e clónus induzido ou ocular.

A interrupção de fármacos serotoninérgicos conduz, geralmente, a uma rápida melhoria. O tratamento depende do tipo e da gravidade dos sintomas.

- Outros derivados de opioides (incluindo tratamentos antitússicos e de substituição), barbitúricos, benzodiazepinas.
Aumento do risco de depressão respiratória, que pode ser fatal em caso de sobredosagem.
- Outros depressores do sistema nervoso central, tais como outros analgésicos opioides (incluindo fármacos antitússicos e tratamentos alternativos/de substituição), barbitúricos, benzodiazepinas, outros ansiolíticos, hipnóticos, sedativos antidepressivos, anti-histamínicos, neurolépticos, anti-hipertensores centrais, talidomida e baclofeno.
Estes medicamentos podem aumentar a depressão central. A alteração do estado de vigília pode tornar perigosa a condução de veículos e o manuseamento de máquinas.
- Dependendo das necessidades clínicas, a avaliação do tempo de protrombina deve ser realizada em caso de coadministração de ANTALGEX T com derivados de varfarina, têm sido relatadas elevações do INR.
- Num número limitado de estudos, a utilização pré ou pós-operatória de antiemético antagonista 5-HT₃ (ondansetron) tem necessidade de um aumento de tramadol em pacientes tratados para a dor pós-operatória.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma vez que ANTALGEX T é uma combinação fixa de princípios ativos à base de tramadol, este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez.

- Dados referentes ao paracetamol:

Os resultados dos estudos epidemiológicos não revelaram quaisquer efeitos adversos do paracetamol usado nas doses recomendadas.

- Dados referentes ao tramadol:
O Tramadol não deve ser usado durante a gravidez, pois não há dados suficientemente relevantes para avaliar a segurança do uso em mulheres grávidas. Administrado antes ou durante o parto, o tramadol não afeta a contractilidade uterina. Em recém-nascidos, pode induzir alterações na frequência respiratória que, no entanto, não são clinicamente significativas. O tratamento prolongado durante a gravidez pode causar sintomas de abstinência no recém-nascido após o parto, como resultado da habituação.

Amamentação

Uma vez que ANTALGEX T é uma combinação fixa de ingredientes ativos que contêm tramadol, este medicamento não deve ser administrado durante a amamentação.

- Dados referentes ao paracetamol:
O paracetamol é excretado no leite materno em quantidades clinicamente insignificantes. Até ao momento, os dados publicados não contra-indicam a amamentação em mulheres que usam medicamentos que contêm apenas paracetamol.
- Dados referentes ao tramadol:
Cerca de 0,1% da dose de tramadol administrada à mãe é secretada no leite materno. Assim, no pós-parto imediato, para uma dose materna oral diária de até 400 mg, a criança amamentada recebe cerca de 3% da dose ajustada de peso materno. Portanto, o tramadol não deve ser utilizado durante a amamentação, ou a amamentação deve ser interrompida quando em caso de tratamento com tramadol. Parar a amamentação, geralmente, não é necessário para uma dose única de tramadol.

Fertilidade

A vigilância pós-comercialização não revelou nenhum efeito do tramadol na fertilidade.

Estudos em animais não mostraram nenhum efeito do tramadol na fertilidade. Não foram realizados estudos de fertilidade com uma combinação de tramadol e paracetamol.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O tramadol pode causar sonolência ou tonturas, que podem ser exacerbadas pelo álcool ou outros depressores do sistema nervoso central. Em caso de sintomas, o paciente não deve conduzir ou manusear máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos secundários registados com maior frequência em ensaios clínicos com a combinação de tramadol/paracetamol foram náuseas, tonturas e sonolência, os quais foram observados em mais de 10% dos pacientes.

Os efeitos secundários são listados por classe de órgãos e frequência de ocorrência.

Foi usada a seguinte convenção para a classificação dos efeitos secundários por frequência:

| | |
|--------------------------|---|
| Muito frequente | (≥ 1/10) |
| Frequente | (≥ 1/100, < 1-10) |
| Pouco frequente | (≥ 1/1.000, < 1/100) |
| Raro | (≥ 1/10.000, < 1/1.000) |
| Muito raro | (<1/10.000) |
| Frequência indeterminada | (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis). |

Distúrbios do sistema cardiovascular:

- Pouco frequentes: hipertensão, afrontamentos, palpitações, taquicardia, arritmia.

Distúrbios do sistema nervoso central e periférico:

- Muito frequentes: tonturas, sonolência.
- Frequentes: cefaleias, tremores.
- Pouco frequentes: contrações musculares involuntárias, parestesias.
- Raras: ataxia, convulsões, síncope, distúrbios da fala.

Perturbações psiquiátricas:

- Frequentes: estado de confusão, mudança de humor (ansiedade, nervosismo, estado de euforia), distúrbios do sono.
- Pouco frequentes: depressão, alucinações, pesadelos, amnésia.
- Raros: estado de confusão mental, dependência de fármacos.

Distúrbios visuais:

- Raros: visão turva, miose, midríase.

Distúrbios do ouvido e do labirinto:

- Pouco frequentes: zumbidos.

Distúrbios do sistema respiratório:

- Pouco frequentes: dispneia.

Distúrbios gastrointestinais:

- Muito frequentes: náuseas.
- Frequentes: vômitos, obstipação, boca seca, diarreia, dor abdominal, dispepsia, flatulência.
- Pouco frequentes: disfagia, melena.

Distúrbios do sistema hepatobiliar:

- Pouco frequentes: aumento das transaminases hepáticas.
- Raros: alterações da função hepática, insuficiência hepática, necrose hepática, icterícia.
- Muito raros: hepatotoxicidade.
- Frequência indeterminada: hepatite.

Perturbações cutâneas e patologias relacionadas:

- Frequentes: sudorese, prurido.
- Pouco frequentes: reações cutâneas (por exemplo, erupção cutânea, urticária).
- Raras: erupção cutânea, angioedema, urticária.
- Muito raros: foram registados casos muito raros de reações cutâneas graves.

Distúrbios renais e urinários:

- Pouco frequentes: albuminúria, distúrbios da micção (disúria e retenção urinária).
- Muito raros: piúria estéril (urina turva).
- Frequência indeterminada: nefropatias (intersticial, nefrite, necrose tubular) após uso prolongado de dosagens elevadas.

Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático:

- Muito raros: trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia, anemia hemolítica, agranulocitose.
- Frequência indeterminada: anemia.

Distúrbios do sistema imunológico:

- Raros: reações alérgicas.
- Muito raros: reações alérgicas que requerem a interrupção do tratamento.
- Frequência indeterminada: choque anafilático.

Perturbações gerais e anomalias no local de administração:

- Raros: calafrios, dor no peito, tonturas, mal-estar.

Lesões, intoxicações e complicações processuais:

- Raro: sobredosagem e intoxicação.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

- Frequência indeterminada: hipoglicemia.

Vigilância pós-comercialização

- Muito raro: abuso.

Tramadol

- Hipotensão ortostática, bradicardia, colapso.
- Os dados pós-comercialização do tramadol revelaram alterações raras no efeito da varfarina, em particular uma diminuição nos níveis de protrombina.
- Raramente ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$): reações alérgicas com sintomas respiratórios (p.e. Dispneia, broncospasmo, pieira, angioedema) e anafilaxia.

- Raramente ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$): alteração do apetite, fraqueza muscular e depressão respiratória.
- Podem ocorrer efeitos secundários psíquicos após a administração de tramadol, cuja intensidade e natureza variam de um paciente para outro (dependendo da sensibilidade individual e da duração do tratamento). Estes incluem alterações de humor (geralmente exaltação, ocasionalmente disforia), alterações de atividade (geralmente uma diminuição da atividade, ocasionalmente um aumento) e mudanças nas capacidades cognitivas e sensoriais (por exemplo, capacidade de tomada de decisão, distúrbios comportamentais, dificuldades de percepção).
- O agravamento da asma tem sido relatado, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.
- Podem ocorrer sintomas de abstinência medicamentosa semelhantes aos observados durante a abstinência de opioides, como agitação, ansiedade, nervosismo, insónias, hipercinesia, tremores e sintomas gastrointestinais. Outros sintomas que ocorreram muito raramente durante a interrupção abrupta do cloridrato de tramadol foram: ataques de pânico, ataques de ansiedade severos, alucinações, parestesia, zumbido e sintomas involuntários de SNC.

Paracetamol

- Embora os efeitos secundários do paracetamol sejam raros, pode ocorrer hipersensibilidade, incluindo erupções cutâneas. Foram relatados casos de discrasia sanguínea incluindo trombocitopenia e agranulocitose, mas a relação causal com o paracetamol não foi estabelecida em todos os casos.
- Vários estudos sugerem que o paracetamol pode induzir hipoprotrombinemia quando coadministrado com compostos do tipo varfarina. Noutros estudos, o tempo de protrombina não foi alterado.
- Foram relatadas reações cutâneas graves em casos muito raros.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação.

4.9 Sobredosagem

O ANTALGEX T é uma combinação fixa de ingredientes ativos. Durante uma sobredosagem, a sintomatologia pode incluir os sinais e sintomas de toxicidade do tramadol, paracetamol ou destes dois ingredientes ativos.

Sintomas associados à sobredosagem de tramadol:

Em princípio, durante a intoxicação por tramadol, podem ser esperados sintomas semelhantes aos causados por outros analgésicos de ação central (opioides). Estes são, principalmente, miose, vômitos, colapso cardiovascular, distúrbios de consciência ou mesmo coma, convulsões e depressão respiratória que podem conduzir a uma paragem respiratória.

Sintomas associados à sobredosagem de paracetamol:

A sobredosagem é especialmente grave em crianças pequenas.

Os sintomas de sobredosagem de paracetamol durante as primeiras 24 horas são palidez, náuseas, vômitos, anorexia e dores abdominais. Pode ocorrer lesão hepática dentro de 24 a 48 horas após a ingestão. Pode ocorrer uma metabolização anormal da glicose e uma acidose metabólica. Em casos de intoxicação massiva, a insuficiência hepática pode evoluir para encefalopatia, coma e morte. Pode ocorrer insuficiência renal aguda com necrose tubular aguda mesmo na ausência de insuficiência hepática grave. Foram relatados casos de arritmia cardíaca e pancreatite.

Pode ocorrer lesão hepática em adultos após a ingestão de 7,5-10 g ou mais de paracetamol. É sabido que quantidades excessivas de metabólitos tóxicos (geralmente degradados pela glutathione oxidase

quando o paracetamol é usado terapêuticamente) podem associar-se irreversivelmente ao tecido hepático.

Medidas de emergência:

- Transferência imediata para um ambiente especializado.
- Manter funções respiratórias e circulatórias.
- Antes de iniciar o tratamento, deve ser colhida uma amostra de sangue logo que possível após a sobredosagem, para medir as concentrações plasmáticas de paracetamol e tramadol e para realizar testes hepáticos.
- Devem ser realizados testes de função hepática o mais rápido possível e repetidos a cada 24 horas. Geralmente, há um aumento das enzimas hepáticas (ASAT, ALAT), que se normalizam após uma ou duas semanas.
- Realizar o esvaziamento gástrico por estimulação (se o paciente estiver consciente) ou por lavagem gástrica.
- A manutenção de funções vitais, em particular a manutenção da desobstrução das vias aéreas e da função cardiovascular, devem ser postas em prática; naloxona é o antídoto para depressão respiratória; as convulsões devem ser tratadas com diazepam.
- O tramadol é muito pouco removido por hemodiálise ou hemofiltração. O tratamento da intoxicação aguda com ANTALGEX T por hemodiálise ou hemofiltração isolada não é adequado para desintoxicação.

É essencial agir imediatamente no tratamento da sobredosagem com paracetamol. Mesmo na ausência de sintomas iniciais clinicamente significativos, os pacientes devem ser urgentemente transferidos para o hospital e colocados sob supervisão médica imediata. A lavagem gástrica deve ser realizada em qualquer adulto ou adolescente que tenha ingerido aproximadamente 7,5 g ou mais de paracetamol nas últimas 4 horas. As concentrações plasmáticas de paracetamol devem ser medidas mais de 4 horas após a sobredosagem para avaliar o risco de lesão hepática (utilizando o nomograma de sobredosagem com paracetamol). A administração de metionina oral ou N-acetilcisteína IV (NAC), que pode ter um efeito benéfico até pelo menos 48 horas após a sobredosagem, pode ser necessária.

A administração intravenosa de NAC é mais eficaz quando iniciada dentro de 8 horas após a sobredosagem. No entanto, a N-acetilcisteína deve ser administrada mesmo que o tratamento ocorra mais de 8 horas após a sobredosagem e deve ser continuada durante o tratamento. O tratamento com N-acetilcisteína deve ser iniciado imediatamente quando houver suspeita de sobredosagem massiva. Devem ser implementadas medidas para manter as funções vitais.

Independentemente da quantidade de paracetamol que tenha sido ingerida, o antídoto de paracetamol, N-acetilcisteína, deve ser administrado por via oral ou intravenosa, o mais rapidamente possível, preferencialmente no prazo de 8 horas após a sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Tramadol combinado, código ATC: N02AX52
ANALGÉSICO.

O tramadol é um analgésico opioide de ação central. O tramadol é um analgésico opioide de ação central. O tramadol é um agonista não seletivo dos receptores μ , δ e κ da morfina, com maior afinidade pelos receptores μ . Além disso, os outros mecanismos que contribuem para os efeitos analgésicos do produto são a inibição da recaptação neuronal de norepinefrina e o aumento da liberação de serotonina. O tramadol tem um efeito antitússico. Ao contrário da morfina, uma ampla gama de doses analgésicas de tramadol não apresenta efeito depressor respiratório. A motilidade gastrointestinal também não é influenciada.

Os efeitos no sistema cardiovascular são geralmente pouco acentuados.

O poder do tramadol é de 1/10 a 1/6 do da morfina.

O exato mecanismo de ação das propriedades analgésicas do paracetamol continua por estabelecer, poderá envolver ações centrais e periféricas.

O ANTALGEX T é um analgésico de nível II na escala da OMS e deve ser considerado como tal pelo prescritor.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O tramadol é administrado sob a forma racémica e as formas [-] e [+] do tramadol e do seu metabólito M1 são detetadas na corrente sanguínea. Embora o tramadol seja absorvido rapidamente após a administração, a sua absorção é mais lenta (e a sua semivida é mais longa) do que a do paracetamol. Após administração oral única de tramadol/paracetamol (37,5 mg / 325 mg), os picos de concentração plasmática de 64,3/55,5 ng/ml [(+)- tramadol / (-)- tramadol] e 4,2 µg/ml (paracetamol) são atingidos, respetivamente, após 1,8 h [(+)- tramadol / (-)- tramadol] e 0,9 h (paracetamol). As semividas de eliminação média $t_{1/2}$ são de 5,1/4,7 h [(+)- tramadol / (-)- tramadol] e de 2,5 h (paracetamol). Em estudos de farmacocinética em voluntários saudáveis após administração oral única e repetida de tramadol/paracetamol, não se observou alteração significativa nos parâmetros cinéticos de cada ingrediente ativo em comparação com os parâmetros observados após a administração de cada ingrediente ativo utilizado isoladamente.

Absorção

O tramadol racémico é absorvido rapidamente e quase totalmente após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta média de uma dose única de 100 mg é de aproximadamente 75%. Após repetidas administrações, a biodisponibilidade aumenta para cerca de 90%.

Após a administração de tramadol/paracetamol, a absorção oral de paracetamol é rápida e quase completa e ocorre principalmente no intestino delgado. As concentrações plasmáticas máximas de paracetamol são alcançadas dentro de 1 hora e não são afetadas pela administração concomitante de tramadol.

A administração oral de tramadol/paracetamol com alimentos não tem efeito significativo sobre o pico de concentração plasmática e a taxa de absorção de tramadol ou paracetamol; assim, o ANTALGEX T pode ser administrado independentemente das refeições.

Distribuição

O tramadol tem uma alta afinidade tecidual ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ litros). A ligação às proteínas plasmáticas é da ordem dos 20%.

O paracetamol parece estar amplamente distribuído nos principais tecidos, com exceção da gordura. O seu volume aparente de distribuição é de cerca de 0,9 l/kg. Uma fracção relativamente pequena (cerca de 20%) de paracetamol liga-se às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

O tramadol é extensamente metabolizado após administração por via oral. Cerca de 30% da dose é excretada na urina de forma inalterada, enquanto 60% da dose é excretada sob a forma de metabólitos. O tramadol é metabolizado por *O*-desmetilação (catalisada pela enzima CYP2D6) no metabólito M1 e por *N*-desmetilação (catalisada pela enzima CYP3A) no metabólito M2. O metabólito M1 é, então, metabolizado por *N*-desmetilação e conjugação com o ácido glucurónico. A semivida de eliminação plasmática do metabólito M1 é de 7 horas. O metabólito M1 possui propriedades antálgicas e é mais forte que a molécula parental. As concentrações plasmáticas do metabólito M1 são várias vezes inferiores às do tramadol e a sua contribuição para o efeito clínico provavelmente não é modificada durante repetidas administrações.

O paracetamol é metabolizado principalmente no fígado, segundo 2 vias principais: glucuroconjugação e sulfoconjugação. Esta última via pode ser rapidamente saturada em dosagens superiores às doses terapêuticas. Uma pequena percentagem (menos de 4%) é transformada pelo citocromo P 450 num metabólito ativo (N-acetil benzoquinona imina) que, em condições normais de utilização, é rapidamente desintoxicado pela glutatona reduzida e eliminado na urina após conjugação com cisteína e ácido mercaptopúrico. Por outro lado, durante intoxicações massivas, a quantidade deste metabólito tóxico é aumentada.

Eliminação

O tramadol e os seus metabólitos são eliminados principalmente pelos rins. A semivida do paracetamol é de aproximadamente 2 a 3 horas em adultos. É um pouco menor em crianças e um pouco maior em recém-nascidos e pacientes cirróticos. O paracetamol é eliminado principalmente pela formação em função da dose de derivados de glucurono e de sulfato conjugados. Menos de 9% do paracetamol é excretado de forma inalterada na urina.

Em caso de insuficiência renal, a semivida de ambas as substâncias é aumentada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos pré-clínicos específicos sobre a combinação fixa (tramadol e paracetamol) para avaliar a carcinogénese, mutagénese ou seus possíveis efeitos na fertilidade. Não foram observados efeitos teratogénicos atribuíveis ao medicamento na descendência de ratos tratados por via oral com a combinação tramadol/paracetamol.

A combinação tramadol/paracetamol foi embriotóxica e fetotóxica em ratos na dose tóxica materna (50/434 mg/kg de tramadol/paracetamol), 8,3 vezes a dose terapêutica máxima para humanos. Não foram observados efeitos teratogénicos nesta dosagem. A toxicidade embrionária e fetal resultou na diminuição do peso fetal e no aumento de costelas supranumerárias. Doses menores, que resultam em menor toxicidade materna (10/87 e 25/217 mg/kg de tramadol/paracetamol), não resultaram em toxicidade embrionária ou fetal.

Os resultados dos testes padrão de mutagenicidade não revelaram um potencial risco genotóxico do tramadol em humanos.

Os resultados dos testes de carcinogenicidade não sugerem um potencial risco de tramadol em humanos.

Estudos em animais com tramadol revelam, em doses muito altas, um efeito na organogénese, ossificação e mortalidade neonatal, associados à toxicidade materna. A fertilidade, capacidade reprodutiva e desenvolvimento da prole não são alterados. O tramadol passa a barreira placentária. Não foram observados efeitos na fertilidade com tramadol administrado por via oral em doses de 50 mg/kg em ratos machos e 75 mg/kg em ratos fêmeas.

Estudos adicionais não demonstraram um risco genotóxico significativo de paracetamol em doses terapêuticas (ou seja, não tóxicas).

Em ratos e murganhos, estudos de longo prazo não demonstraram risco carcinogénico significativo em doses não hepatotóxicas de paracetamol.

Até hoje, estudos em animais e experiências em humanos não mostraram evidência toxicidade sobre as funções reprodutivas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cápsula: fosfato de cálcio, estearato de magnésio.

Invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem original, a fim de proteger do calor, luz e humidade em temperaturas não superiores a 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixa de 20 cápsulas em blíster de PVC opaco / alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação

7. FORNECIMENTO (MODO DE ENTREGA)

Venda sem receita médica Venda com receita médica

8. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Exphar s.a.
Zona Industrial de Nivelles Sul, Zona II
Avenida Thomas Edison 105
1402 Thines (Bélgica)
Telefone +32 (0)67 68 84 05
Fax +32 (0)67 68 84 19

9. NOME E MORADA DO FABRICANTE

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajastão) ÍNDIA
Telefone: +91 1493 221316
Fax: +91 1493 220659

7. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2019