# PARATRAM (cloridrato de tramadol + paracetamol)

## Adium S.A.

## Comprimido

## 37,5 mg + 325 mg

**PARATRAM®**
**cloridrato de tramadol + paracetamol**

**APRESENTAÇÕES**
Comprimidos
Paratram 37,5 mg + 325 mg. Embalagem com 10, 20 ou 30 comprimidos.

**USO ORAL**
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**
Cada comprimido de PARATRAM® contém 37,5 mg de cloridrato de tramadol (equivalente a 32,9 mg de tramadol base) e 325 mg de paracetamol.
Excipientes: croscarmelose sódica, dióxido de silício, celulose microcristalina, povidona, estearato de magnésio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**
Este medicamento é destinado ao tratamento de dores moderadas a severas de caráter agudo, subagudo e crônico.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**
A ação analgésica com a combinação em dose fixa de tramadol e paracetamol foi obtida em menos de uma hora (33,3 minutos) em um estudo de dor aguda (extração de terceiro molar) envolvendo 200 pacientes. Este início da ação analgésica foi mais rápido que o observado com a mesma dose de tramadol administrado sozinho. A duração da analgesia obtida com a combinação foi superior à obtida com paracetamol administrado sozinho.[1]
A adição da associação tramadol e paracetamol em dose fixa foi eficaz no alívio da dor de intensidade moderada a severa, resultante da agudização de osteoartrite em estudo envolvendo 308 pacientes. Os pacientes já estavam fazendo uso de AINEs ou COX-2 sem alívio total da dor. Nos 5 dias que se seguiram à adição da associação de tramadol mais paracetamol ao tratamento já em uso, o alívio da dor foi significante desde o primeiro dia, e sustentado pelo período de observação, em relação ao placebo.[2]

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**
**Propriedades Farmacodinâmicas**
O tramadol é um analgésico opioide 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 (O-desmetiltramadol) aos receptores 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. Também é conhecido que o paracetamol exerce ação sobre a prostaglandina sintetase no SNC, inibindo esta enzima.[3]
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, significantemente menor quantidade 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 combinação com paracetamol, um analgésico de ação rápida e de curta duração, fornece benefício substancial aos pacientes em relação aos componentes isolados.
O tempo médio de início da ação terapêutica de PARATRAM® é de 30 a 60 minutos.

**Propriedades Farmacocinéticas**
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. 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 (37,5 mg/325,0 mg) concentrações plasmáticas de pico de 64,3 ng/mL/55,5 ng/mL de (+)tramadol/(-)tramadol, alcançada após 1,8 horas, 10,9 ng/mL e 12,8 ng/mL para os enantiômeros (+) e (-) do metabólito M1 4 e 4,2 mcg/mL de paracetamol alcançada em 0,9 hora. As meias-vidas de eliminação (t½) são 5,1 horas/4,7 horas para (+)tramadol/(-)tramadol, 7 horas para o metabólito M1 4 e 2,5 horas para o paracetamol. Estudos farmacocinéticos de dose única e múltipla com PARATRAM® em voluntários não mostraram interações medicamentosas significantes entre tramadol e paracetamol, mas foi observada diminuição na biodisponibilidade (dados de ASC) de tramadol e seu metabólito M1 durante doses múltiplas da combinação fixa, quando comparado ao tramadol isolado. A diminuição na ASC foi de 14% e 10,4% para os enantiômeros (+) e (–) do tramadol, e 11,9% e 24,9% dos enantiômeros do metabólito M1, respectivamente[4].
**Absorção:** o tramadol é rapidamente e quase totalmente absorvido após a administração por via oral. A biodisponibilidade média absoluta de dose oral única de 100 mg é aproximadamente 70%, ao passo que com a administração múltipla este valor aumenta para 90%. Os picos de concentração plasmática do tramadol e de M1 ocorrem em 2 e 3 horas, respectivamente, após a administração em adultos saudáveis. A absorção oral de paracetamol após a administração de PARATRAM® é rápida e quase completa e ocorre, principalmente, no intestino delgado. A biodisponibilidade do paracetamol após administração via oral varia de 60% a 98%[5,6]. O pico de concentração plasmática do paracetamol ocorre dentro de 1 hora e não é afetado pela coadministração com tramadol.
**Efeitos dos alimentos:** os alimentos retardam a absorção de PARATRAM®, mas sem interferir nos níveis plasmáticos ou na extensão da absorção dos fármacos[4].
**Distribuição:** após dose intravenosa de 100 mg, 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 de aproximadamente 20% e a ligação parece ser independente da concentração até 10 mcg/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 0,95 L/kg. Uma porção relativamente pequena (~20%) do paracetamol liga-se à proteína plasmática e não ocorre ligação aos glóbulos vermelhos.
**Metabolismo:** os perfis de concentração plasmática de tramadol e seu metabólito M1 medidos após a administração de PARATRAM® em voluntários, não mostraram alteração significativa comparada à administração de tramadol isolado. O tramadol é extensivamente metabolizado pelo fígado[4] após a administração oral. Aproximadamente 30% da dose é excretada na urina como fármaco inalterado, enquanto 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 um número de vias, incluindo o CYP2D6 e CYP3A4, assim como por conjugação do fármaco e dos metabólitos.
Aproximadamente 7% da população tem atividade reduzida da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 e são considerados "metabolizadores lentos" de debrisoquina, dextrometorfano, antidepressivos tricíclicos, entre outros fármacos. Após uma dose oral única de tramadol, as concentrações de tramadol foram apenas ligeiramente maiores em "metabolizadores lentos" em relação aos "metabolizadores extensivos", enquanto 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 glutationa e é metabolizado para formar cisteína e conjugados do ácido mercaptúrico. A principal isoenzima do citocromo P450 envolvida parece ser o CYP2E1, com vias adicionais do 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 glutationa 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, sendo 30% como tramadol inalterado e 60% como metabólito M1[4]. As meias-vidas de eliminação do tramadol e de M1 são aproximadamente 6 e 7 horas respectivamente. A meia-vida de eliminação plasmática do tramadol aumentou de aproximadamente 6 para 7 horas com doses múltiplas.
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.
**Sexo:** a excreção de tramadol foi 20% mais alta em mulheres, comparada com homens. Desconhece-se o significado clínico desta diferença.
**Pediatria:** não foi estudada a farmacocinética de PARATRAM® em pacientes pediátricos com menos de 16 anos de idade.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que apresentem hipersensibilidade ao tramadol, paracetamol ou a qualquer componente da fórmula ou aos opioides; intoxicações agudas pelo álcool, hipnóticos, analgésicos de ação central, opioides ou psicotrópicos;
pacientes em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (MAO) ou tratados com estes medicamentos nos últimos 14 dias.
PARATRAM® não deve ser administrado a pacientes dependentes de opioides, pois o tramadol reinicia a dependência física em alguns pacientes previamente dependentes de outros opioides. Consequentemente, o tratamento com PARATRAM® não é recomendado em pacientes com tendência para abuso de opioides ou dependentes de opioides.

**Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.**
**Categoria de risco na gravidez: C.**
**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
**Gerais:** a dose recomendada de PARATRAM® não deve ser excedida. Não deve ser coadministrado com tramadol ou outros produtos que contenham paracetamol.
**Uso pediátrico:** não foi estudada a segurança e a efetividade de PARATRAM® na população pediátrica.
**Uso em idosos:** embora os dados disponíveis sobre o uso de PARATRAM® em pacientes geriátricos não sejam amplos, não foram observadas alterações significantes na farmacocinética do tramadol e do paracetamol nestes pacientes com função hepática e renal normais. Em geral, a posologia para um paciente idoso deve ser cuidadosamente selecionada, iniciando com a dose mais baixa recomendada, em função da maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e de doença e/ou outro tratamento concomitante.
**Abdômen agudo:** a administração de PARATRAM® pode complicar a avaliação clínica de pacientes com condições abdominais agudas.
**Disfunção renal:** PARATRAM® 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 seu metabólito ativo, M1. Em pacientes com depuração de creatinina menor que 30 mL/min, recomenda-se que o intervalo de administração de PARATRAM® seja aumentado, não excedendo 2 comprimidos a cada 12 horas.
**Disfunção hepática:** PARATRAM® não foi estudado em pacientes com disfunção hepática e o seu uso não é recomendado em pacientes com disfunção hepática grave.
**Risco de convulsões:** embora sejam incomuns, há relatos de ocorrência de convulsões em pacientes que estavam recebendo tramadol na dose recomendada. O risco de convulsões aumenta com doses de tramadol maiores que os limites recomendados. O risco aumenta em pacientes que estavam recebendo concomitantemente os seguintes medicamentos: inibidores seletivos de recaptura de serotonina; antidepressivos tricíclicos; outros opioides; inibidores de MAO; neurolépticos; outros medicamentos redutores do limiar da convulsão.
O risco de convulsões pode aumentar também em pacientes epiléticos, que tem uma história de convulsão, ou em pacientes com risco conhecido de convulsões (tal como trauma craniano, transtornos metabólicos, álcool e descontinuação do uso de certos medicamentos, infecções do Sistema Nervoso Central - SNC). Na superdose de tramadol, a administração de naloxona pode aumentar o risco de convulsões.
**Reações anafilactoides:** reações anafilactoides sérias e raramente fatais foram relatadas em pacientes recebendo tramadol. Estas reações ocorrem, geralmente, após a primeira dose. Outras reações alérgicas relatadas incluem prurido, urticária, broncoespasmo, angioedema, necrose epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson. Pacientes com uma história de reações anafilactoides à codeína e a outros opioides apresentam maior risco, e, portanto, PARATRAM® está contraindicado.
**Depressão respiratória:** PARATRAM® 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 a naloxona for administrada, deve-se ter cautela pois ela pode precipitar a ocorrência de convulsões.
**Trauma crânio-encefálico ou hipertensão intracraniana:** PARATRAM® deve ser usado com cautela em pacientes com trauma crânio-encefálico ou com hipertensão intracraniana. Em eventual depressão respiratória pode haver retenção do dióxido de carbono e elevação secundária da pressão do líquido cérebro-espinhal com agravamento do quadro nestes pacientes. Além disso, tramadol provoca miose e pode mascarar a avaliação clínica da existência, extensão e evolução da hipertensão intracraniana.
**Sintomas na descontinuação:** sintomas de abstinência como ansiedade, sudorese, insônia, rigidez, dor, náusea, tremores, diarreia, sintomas do trato respiratório superior e piloereção podem ocorrer se o uso do PARATRAM® for descontinuado de forma abrupta. Outros sintomas, como ataques de pânico, ansiedade intensa, alucinação e parestesia foram também raramente relatados com a descontinuação abrupta. A experiência clínica sugere que os sintomas de descontinuação podem ser aliviados pela redução gradual da medicação.

**Não use outro produto que contenha Paracetamol.**
**Durante o uso prolongado de PARATRAM® recomenda-se a alta ingestão de líquidos para evitar a constipação[7].**

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:** mesmo quando usado de acordo com as instruções, PARATRAM® pode afetar a habilidade mental ou física necessária para a realização de tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas, especialmente ao

início do tratamento, na mudança de outro produto para PARATRAM® e na administração concomitante de outros medicamentos de ação central e, em particular, do álcool.
**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

**Carcinogênese, mutagênese, teratogênese e transtornos da fertilidade:** não foram realizados estudos em animais ou de laboratórios sobre a associação (tramadol com paracetamol) para avaliação da carcinogênese, mutagênese ou insuficiência da fertilidade. Observou-se um aumento leve, mas estatisticamente significativo, dos tumores murinos, pulmonar e hepático, em um estudo de carcinogenicidade em ratos, particularmente em ratos idosos. Os ratos receberam uma dose oral de até 30 mg/kg (90 mg/m$^2$, ou 5 vezes a dose humana diária máxima de 185 mg/m$^2$) durante aproximadamente dois anos, se bem que o estudo não foi realizado com a máxima dose tolerada. Não se acredita que este resultado sugira um risco em humanos. Não ocorreu tal resultado em um estudo de carcinogênese em ratas.
O tramadol não evidenciou mutagenicidade nas seguintes determinações: teste de Ames microssomal de ativação de Salmonella, determinação de célula mamária CHO/HPRT e determinação de linfoma murino. O estudo das provas realizadas indica que o tramadol não representa risco genotóxico para os humanos. Não se observaram efeitos sobre a fertilidade com tramadol a níveis de doses orais de até 50 mg/kg (350 mg/m$^2$) em ratos machos e 75 mg/kg (450 mg/m$^2$) em ratas prenhas. Estas doses são 1,6 e 2,4 vezes maiores que a máxima dose humana diária de tramadol (185 mg/m$^2$).
**Gravidez e lactação:** Não se dispõe de estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. PARATRAM® só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais justificam o risco potencial para o feto.
**Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**
**Efeitos teratogênicos:** Não se observou efeitos teratogênicos relacionados com PARATRAM® na prole de ratas tratadas oralmente com tramadol e paracetamol. Demonstrou-se que o produto combinado PARATRAM® é embriotóxico e fetotóxico em ratas em doses tóxicas para as mães 50/434 mg/kg tramadol/paracetamol (300/2604 mg/m$^2$, ou 1,6 vezes a máxima dose diária humana de tramadol/paracetamol de 185/1591 mg/m$^2$), mas não foi teratogênico neste nível de dose. A toxicidade do embrião e a toxicidade fetal consistiram de pesos fetais diminuídos e aumento de costelas supernumerárias.
**Efeitos não teratogênicos:** o tramadol somente foi avaliado em estudos pré e pós-natais em ratas. A prole de prenhas que receberam níveis de doses oral forçada de 50 mg/kg (300 mg/m$^2$ ou 1,6 vezes a máxima dose diária humana de tramadol em humanos) ou superiores apresentou redução de peso, e a sobrevivência das crias reduzida na lactância com 80 mg/kg (480 mg/m$^2$ ou 2,6 vezes a máxima dose diária humana de tramadol).
**Trabalho de parto e parto:** PARATRAM® não deve ser usado em mulheres grávidas antes ou durante o parto a menos que os benefícios potenciais superem os riscos. Não foi estabelecido o uso seguro durante a gravidez. O uso crônico durante a gravidez pode conduzir a dependência física e sintomas pós-parto por retirada no recém-nascido. Foi demonstrado que o tramadol atravessa a placenta. Desconhece-se o efeito de PARATRAM®, se existir algum, sobre o crescimento, desenvolvimento, e maturação funcional da criança.
**Mães lactentes:** não se recomenda PARATRAM® como medicação pré-operativa obstétrica ou para analgesia pós-parto em mães lactentes, enquanto não for estudada a segurança em crianças e recém-nascidos.

**Oriente 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.**
**Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**
Os estudos *in vitro* indicam que é improvável que tramadol iniba o metabolismo mediado por CYP3A4 de outros fármacos quando o tramadol é administrado concomitantemente, em doses terapêuticas. Tramadol não parece induzir seu próprio metabolismo em humanos, já que máximas concentrações no plasma observadas depois de doses múltiplas orais são mais altas que as esperadas conforme a informação baseada na dose única. Tramadol é um indutor suave de vias metabólicas de fármaco selecionado, medido em animais.
**Uso com carbamazepina:** a administração concomitante de PARATRAM® e carbamazepina pode causar decréscimo significante nas concentrações de tramadol e de seu metabólito, M1. Pacientes usando carbamazepina podem ter redução significativa do efeito analgésico do tramadol.
**Uso com varfarina:** existem vários relatos que sugerem que o paracetamol pode produzir hipoprotrombinemia discreta quando administrado com varfarina. Os dados de farmacovigilância revelaram alterações raras do efeito da varfarina, incluindo elevação dos tempos de protrombina. Embora tais alterações tenham significância clínica limitada, a avaliação periódica do tempo de protrombina deve ser realizada quando PARATRAM® e estes fármacos são administrados concomitantemente, devido aos relatos de aumento de RNI (Relação Normalizada Internacional) em alguns pacientes.
**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:** a administração concomitante de diflunisal e paracetamol produz aumento de 50% nos níveis plasmáticos em voluntários normais. PARATRAM® deve ser usado com cautela e os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.
**Uso com quinidina:** o tramadol é metabolizado para M1 pela isoenzima CYP2D6 do citocromo P450. A quinidina é um inibidor seletivo desta isoenzima, de forma que a administração concomitante de quinidina e tramadol resulta em concentrações aumentadas de tramadol e reduzidas de M1. As consequências clínicas destes achados são desconhecidas. Estudos de interação medicamentosa *in vitro* em microssomas hepáticos humanos indicam que o tramadol não tem efeito sobre o metabolismo da quinidina.
**Uso com inibidores do CYP2D6:** os estudos de interação medicamentosa *in vitro* em microssomos hepáticos humanos indicam que a administração concomitante de PARATRAM® com inibidores do CYP2D6, como fluoxetina, paroxetina e amitriptilina pode resultar em alguma inibição do metabolismo do tramadol.
**Uso com cimetidina**: a administração concomitante de PARATRAM® e cimetidina não foi estudada. A administração de tramadol e cimetidina não resulta em alterações clinicamente significantes na farmacocinética do tramadol.
**Uso de inibidores MAO e inibidores de recaptura de serotonina:** as interações com inibidores da MAO foram relatadas com alguns fármacos de ação central, devido à interferência com mecanismos de detoxificação. O uso concomitante de tramadol e inibidores de MAO ou antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina aumenta o risco de efeitos adversos, inclusive convulsões e síndrome serotoninérgica. Estudos em animais demonstraram alterações graves com a administração combinada de inibidores MAO e tramadol.
**Interação com depressivos do SNC:** PARATRAM® deve ser usado com cautela e em doses reduzidas quando é administrado em pacientes que recebem medicamentos depressores do SNC, tais como: outros opioides, anestésicos, narcóticos, fenotiazinas, tranquilizantes ou hipnóticos sedantes.
**Uso com álcool:** PARATRAM® não deve ser usado concomitantemente com consumo de álcool. Alcoólatras crônicos podem estar sob risco aumentado de toxicidade hepática com o uso excessivo de paracetamol, embora relatos deste evento sejam raros. Os relatos envolvem, em geral, casos de alcoólatras crônicos graves e as doses de paracetamol na maioria das vezes excedem as doses recomendadas e envolvem

superdose substancial. Os pacientes que consomem grandes quantidades de bebidas alcoólicas devem ser alertados para não exceder a dose recomendada de PARATRAM®.

**Uso com outros produtos que contenham paracetamol:** devido ao potencial de hepatotoxicidade com doses altas, não se deve usar PARATRAM® concomitantemente com outros produtos que contenham paracetamol.

Também se deve ter cuidado ao administrar PARATRAM® com os seguintes fármacos:
- Colestiramina (diminui a eficácia do paracetamol)[8]
- Digoxina (PARATRAM® aumenta o risco de efeitos tóxicos da digoxina)[9]
- Eritromicina, cetoconazol, rifampicina (pela inibição do CYP3A4 aumenta a exposição ao tramadol)[9]
- Erva de São João (pela estimulação do CYP3A4 diminui a exposição ao tramadol)[9]
- Exenatida (reduz biodisponibilidade do paracetamol)[10]
- Fenoldopam (paracetamol aumenta a concentração deste fármaco)[11]
- Lamotrigina (paracetamol diminui a efetividade deste fármaco)[12]
- Metirapona (risco de aumentar a toxicidade do paracetamol)[13]
- Femprocumona (maiores chances de hemorragia)[14]
- Sulfimpirazona (aumenta a toxicidade na overdose por paracetamol)[15]
- Zidovudina (neutropenia e hepatotoxicidade pelo paracetamol)[16, 17, 18].

**Interação com alimentos:** alta ingestão de alimentos como repolho diminui a eficácia do paracetamol, provavelmente devido a glucuronidação reforçada[19].

**Interação entre o medicamento e exames laboratoriais**:
Exame de urina = a medição do ácido 5-hidroxiindolacético pode ser falso-positivo[20];
Avaliação do ácido úrico = resultado falso de altos níveis de ácido úrico[21].

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
PARATRAM® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC), protegido da luz e da umidade.
PARATRAM® tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**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.**

**Características físicas e organolépticas**
O comprimido de PARATRAM® é redondo, biconvexo, liso e de cor branca.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
PARATRAM® deve ser administrado por via oral, engolido inteiro, independentemente das refeições.
**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

**Posologia:**
A dose diária recomendada máxima de PARATRAM® é de 1 a 2 comprimidos a cada 4 a 6 horas, de acordo com a necessidade para alívio da dor.
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, PARATRAM® pode ser administrado na dose de 1-2 comprimidos a cada 4-6 horas.
Nas condições dolorosas agudas, o tratamento pode ser iniciado com a dose terapêutica completa (1-2 comprimidos a cada 4-6 horas).
O limite máximo diário de administração de PARATRAM® é de 8 comprimidos por dia.
**Pacientes com disfunção renal:** em pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min, recomenda-se aumentar o intervalo entre as administrações de PARATRAM® de forma a não exceder 2 comprimidos a cada 12 horas.
**Idosos:** Em geral, a posologia para um paciente idoso deve ser cuidadosamente selecionada, iniciando com a dose mais baixa recomendada, em função da maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e de doença e/ou outro tratamento concomitante.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS
Abaixo estão listados os eventos adversos por sistema em função da frequência de relato:

**Reação muito comum (> 1/10):** náusea e tontura.
**Reação comum (>1/100 e ≤1/10):** sudorese*, prurido*, constipação*, diarreia*, anorexia*, náusea*, boca seca*, dor abdominal, dispepsia, flatulência, vômitos, sonolência*, tontura*, insônia*, fadiga, cefaleia, tremores, ansiedade, confusão, euforia, nervosismo, distúrbios prostáticos (de natureza não especificada)* e fogachos.
*pacientes que receberam pelo menos 6 comprimidos por dia durante 5 dias.
**Reações com incidência inferior a 1%:** hipertensão ou elevação da pressão arterial, hipotensão, dor precordial, arritmia, palpitações, síncope, taquicardia, *rash* cutâneo, perda de peso, disfagia, melena, edema da língua, anemia, função hepática alterada (não foram informadas as alterações laboratoriais específicas), ataxia, convulsões, hipertonia, enxaqueca, contrações involuntárias, parestesias, vertigem, amnésia, despersonalização, depressão, paranoia, labilidade emocional, alucinações, visão anormal, distúrbio miccional, albuminúria, oligúria, retenção urinária, dispneia, rigidez, sintomas de abstinência e tinitus.
Também foram relatadas as seguintes reações: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica (ocorrência rara), broncoespasmo, angioedema, reação anafilactoide, convulsões e miose (prejudica a avaliação clínica de patologia intracraniana).
**Sintomas na descontinuação:** sintomas de abstinência como ansiedade, sudorese, insônia, rigidez, dor, náusea, tremores, diarreia, sintomas do trato respiratório superior e piloereção podem ocorrer se o uso do PARATRAM® for descontinuado de forma abrupta. Outros sintomas, como ataques de pânico, ansiedade intensa, alucinação e parestesia foram também raramente relatados com a descontinuação abrupta. A experiência clínica sugere que os sintomas de descontinuação podem ser aliviados pela redução gradual da medicação.

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

**10. SUPERDOSE**

Uma vez que PARATRAM® 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.

**Tramadol:** Os sintomas iniciais do tramadol incluem depressão do SNC, depressão respiratória e/ou convulsões, coma, taquicardia, arritmia, hipertensão, náusea, vômito, miose, agitação, rabdomiólise e raramente colapso cardiovascular. Embora incomuns, podem ocorrer depressão respiratória fatal, insuficiência hepática e renal [22].

**Paracetamol:** Na superdose de paracetamol, o evento adverso mais grave é a necrose hepática potencialmente fatal e dose-dependente, podendo ocorrer necrose tubular renal, coma hipoglicêmico e trombocitopenia, também podem ocorrer coma, acidose metabólica, lesões no miocárdio, ARDS (síndrome do desconforto respiratório). Pode ocorrer hepatotoxicidade dentro de 24 – 36 horas após a ingestão[23]. Os sintomas iniciais de uma superdose potencialmente hepatotóxica podem incluir náusea, vômito e sudorese excessiva, além de anorexia, mal estar, palidez e diaforese. No entanto, a dose mínima tóxica deve ser considerada como 150 mg/kg.

**Tratamento**

O tratamento imediato inclui suporte da função cardiorespiratória e medidas para reduzir a absorção do medicamento. Vômito pode ser induzido mecanicamente ou com xarope de ipeca, se o paciente estiver alerta, seguido pela administração de carvão ativado (1g/kg) após o esvaziamento gástrico. A primeira dose deve ser acompanhada de um catártico adequado. Se doses repetidas forem necessárias, o catártico deve ser incluído em doses alternadas. A hipotensão é, em geral, hipovolêmica e deve responder à administração de fluidos. Vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme necessário. Em pacientes inconscientes, um tubo endotraqueal deve ser inserido antes da lavagem gástrica e, quando necessário, para fornecer respiração assistida.

Atenção meticulosa deve ser dada à manutenção de ventilação pulmonar. Se ocorrer hipoprotrombinemia devido à dos excessiva de paracetamol, deve-se administrar vitamina K por via intravenosa. Em adultos e adolescentes, independente da quantidade de paracetamol ingerida, administrar acetilcisteína imediatamente se a ingestão ocorreu há 24 horas ou menos.

Não esperar o resultado do nível plasmático de paracetamol antes de iniciar o tratamento com acetilcisteína. A determinação do nível plasmático de paracetamol deve ser realizada o mais breve possível, mas não antes de 4 horas após a ingestão. Os estudos da função hepática devem ser obtidos inicialmente e repetidos a intervalos de 24 horas. Em crianças, a quantidade máxima ingerida pode ser mais facilmente estimada. Se mais de 150 mg/kg ou quantidade desconhecida forem ingeridas, o nível plasmático de paracetamol deve ser determinado o quanto antes, mas não antes de 4 horas após a ingestão.

A acetilcisteína deve ser iniciada e continuada por um curso completo de tratamento se não for possível determinar o nível de paracetamol e a ingestão exceder 150 mg/kg e sempre que os níveis plasmáticos indicarem a necessidade.

Ao mesmo tempo que a naloxona reverte alguns, mas não todos os sintomas de superdose de PARATRAM®, o risco de convulsões também é aumentado pela administração de naloxona. Com base na experiência com tramadol, a hemodiálise não será útil, pois ela remove menos de 7% da dose administrada em um período de 4 horas de diálise.

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

**11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**


1 - Fricke JR, Rosenthal N, & Karim R: Tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet (TM)) vs hydrocodone bitartrate/acetamionphen for dental pain, Presented at the International and American Association of Dental Research Meeting, San Diego, CA, 2002a.

2 - Silverfield JC, Kamin M, Wu S-C, et al: Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, add-on study. Clin Ther 2002; 24(2):282-297.

3 - Amadio P: Peripherally acting analgesics. Am J Med 1984; 77:17.

4 - Product Information: ULTRACET(R) oral tablets, tramadol hydrochloride/acetaminophen oral tablets. Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ, 2007.

5 - Eandi M, Viana I, & Gamalero SR: Absolute bioavailability of paracetamol after oral or rectal administration in healthy volunteers. Arzneimittelforschung 1984; 34:903.

6 - Product Information: Tylenol(R), acetaminophen. McNeil Laboratories, Fort Washington, PA, 1999b.

7 - DRUGDEX – TRAMADOL HYDROCHLORIDE/ACETAMINOPHEN. Micromedex. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/0D75F9/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F17F85/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2231/ContentSetId/31/SearchTerm/tramadol%20/SearchOption/BeginWith#secN105F6

8 - Dordoni B, Willson RA, Thompson RP, et al: Reduction of absorption of paracetamol by activated charcoal and cholestyramine: a possible therapeutic measure. Br Med J 1973; 3:86.

9 - Product Information: ULTRAM(R)ER extended-release oral tablets, tramadol hcl extended-release oral tablets. PriCara, Raritan, NJ, 2005.

10 - Product Information: BYETTA(R) Pen subcutaneous injection, exenatide subcutaneous injection. Amylin Pharmaceuticals Inc, San Diego, CA, 2008.

11 - Ziemniak JA, Allison N, Boppana VK, et al: The effect of acetaminophen on the disposition of fenoldopam: competition for sulfation. Clin Pharmacol Ther 1987; 41:275.

12 - Depot M, Powell JR, Messenheimer JA Jr, et al: Kinetic effects of multiple oral doses of acetaminophen on a single oral dose of lamotrigine. Clin Pharmacol Ther 1990; 48:346.

13 - Galinsky RE, Nelson EB, & Rollins DE: Pharmacokinetic consequences and toxicologic implications of metyrapone-induced alterations of acetaminophen elimination in man. Eur J Clin Pharmacol 1987; 33:391.

14 - Madsen H, Rasmussen JM, & Brosen K: Interaction between tramadol and phenprocoumon (letter). Lancet 1997a; 350:637.

15 - Miners JO, Attwood J, & Birkett DJ: Determinants of acetaminophen metabolism: effect of inducers and inhibitors of drug metabdism on acetaminophen's metabolic pathways. Clin Pharmacol Ther 1984; 35:480.

16 - Shriner K & Bidwell Goetz M: Severe hepatotoxicity in a patient receiving both acetaminophen and zidovudine. Am J Med 1992a; 93:94.

17 - Ameer B: Acetaminophen hepatotoxicity augmented by zidovudine (letter). Am J Med 1993a; 95:342.

18 - Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al: The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987a; 317:192.

19 - Pantuck EJ, Pantuck CB, Anderson KE, et al: Effect of brussel sprouts and cabbage on drug conjugation. Clin Pharmacol Ther 1984; 35(2):161.

20 - Product Information: acetaminophen/hydrocodone bitartrate oral capsule, acetaminophen/hydrocodone bitartrate oral capsule. Mallinckrodt Inc, St Louis, Missouri, 2004.

21 - Wilding P & Heath DA: Effect of paracetamol on uric acid determination. Ann Clin Biochem 1975; 12(4):142.

22 - POISINDEX – Tradamol. Micromedex.

23 - POISINDEX – Acetaminophen. Micromedex.

**DIZERES LEGAIS**

MS nº: 1.2214.0071

**Registrado por:**
Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400
Pindamonhangaba – SP
CNPJ nº 55.980.684/0001-27

Indústria Brasileira

**SAC: 0800 016 6575**
**www.adium.com.br**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**
**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Código Interno: VPS 0053/02