NUSIRA®

(cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico)

Adium S.A.

Comprimido

25 mg + 25 mg
50 mg + 50 mg

NUSIRA®

cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Comprimidos de 25 mg ou 50 mg.
NUSIRA® 25 mg é apresentado em embalagens contendo 10, 20 ou 30 comprimidos.
NUSIRA® 50 mg é apresentado em embalagens contendo 20 ou 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de NUSIRA® (25 mg) contém:
cloridrato de tramadol ..... 25,00 mg*
diclofenaco sódico ..... 25,00 mg**
Excipientes: celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, dióxido de silício e estearato de magnésio.
* Equivalente a 21,96 mg de tramadol base
** Equivalente a 23,27 mg de diclofenaco base

Cada comprimido de NUSIRA® (50 mg) contém:
cloridrato de tramadol ..... 50,00 mg***
diclofenaco sódico ..... 50,00 mg****
Excipientes: celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, dióxido de silício e estearato de magnésio.
*** Equivalente a 43,92 mg de tramadol base
**** Equivalente a 46,54 mg de diclofenaco base

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
NUSIRA® (cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico) é indicado para o alívio da dor inflamatória aguda de intensidade moderada a grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Existem 5 estudos que utilizaram a associação em dose fixa oral da Grünenthal (tramadol/diclofenaco): o primeiro é na dor pós-cirúrgica (Auad Saab 2009a), o segundo na dor após a bunionectomia (Auad Saab 2009b), o terceiro é um estudo observacional na pós-comercialização, o quarto é o estudo de interação farmacocinética realizado pela Grünenthal, e o quinto é o estudo de Fase III KF8001-01 (Desjardins et al, 2020/Clinical Overview - Fixed Dose Combination of Tramadol and Diclofenac).
Nos dois primeiros estudos, as dosagens de tramadol 25 mg/diclofenaco 25 mg e tramadol 50 mg/diclofenaco 50 mg foram comparadas com placebo/diclofenaco 50 mg. No estudo pós-comercialização, apenas a dosagem de tramadol 25 mg/diclofenaco 25 mg foi utilizada.
No grande estudo pivotal de Fase III KF8001-01, o objetivo geral foi avaliar a eficácia analgésica e a segurança da combinação em dose fixa de cloridrato de tramadol/diclofenaco sódico em 2 níveis de dose (50 mg/50 mg e 25 mg/25 mg) em comparação com diclofenaco sódico 50 mg e cloridrato de tramadol 50 mg em monoterapia.
As combinações de cloridrato de tramadol 25 mg/diclofenaco sódico 25 mg e de cloridrato de tramadol 50 mg/diclofenaco sódico 50 mg foram mais eficazes que o diclofenaco 50 mg ou tramadol 50 mg em monoterapia. Para todos os desfechos primários e secundários, o braço cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico 50 mg mostrou consistentemente pontuações significativamente superiores de TOTPAR, SPID (soma da variação da intensidade da dor), tempo para início do primeiro alívio perceptível da dor, tempo para alívio significativo da dor, redução de 50% na dor e todos os desfechos exploratórios em comparação com cloridrato de tramadol 50 mg e diclofenaco 50 mg em monoterapia.
Além disso, o braço cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico 25 mg mostrou consistentemente pontuações significativamente não inferiores de TOTPAR e superioridade em todos os outros parâmetros. O tempo até o início do primeiro alívio perceptível da dor e o tempo para alívio significativo da dor foram atingidos substancialmente mais rápido por indivíduos que receberam a terapia combinada em comparação com a monoterapia. Os resultados deste estudo indicam que as terapias com cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico 25 mg e 50 mg são complementares e proporcionam efeitos analgésicos benéficos superiores em comparação com as monoterapias de diclofenaco 50 mg e tramadol 50 mg após extração de terceiro molar.
O perfil de segurança do medicamento cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico (25 mg e 50 mg) foi consistente com o perfil de segurança conhecido dos produtos comparadores (diclofenaco 50 mg e tramadol 50 mg). A terapia com cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico forneceu efeitos analgésicos benéficos significativamente superiores em todas as medidas de eficácia, sem risco maior em comparação com as monoterapias com diclofenaco e tramadol.
Em adicional, usando uma literatura global (PubMed, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, Google Scholar, http://scholar.google.com/), foram identificados um total de 10 estudos clínicos referentes à combinação de tramadol e diclofenaco, que utilizaram produtos diferentes e fornecem dados adicionais de suporte para o uso de cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico no tratamento da dor. Em todos estes estudos o perfil de segurança da combinação de tramadol e diclofenaco foi semelhante ao que foi observado nos grupos de controle.

Autor	Indicação	Desenho	Número de sujeitos	Grupos de tratamento e dosagem	Resultados

Mok et al. 1996	Dor pós-cirúrgica (cirurgia abdominal)	Duplo-cego, randomizado	80	- T 50 mg IV + D 50 mg IM - T 50 mg IV + placebo IM - Meperidina 50 mg IV + placebo IM - Placebo IV + D 50 mg IM	T + D proporcionou o melhor alívio da dor com um pico de 1 h, durando 6 h.
Filippi et al. 1999	Dor pós-cirúrgica após cirurgia de disco	Aberto, randomizado	60	- Grupo 1: sem terapia de dor padrão, os sujeitos receberam sob demanda analgésicos diferentes - Grupo 2: terapia padronizada para dor, D + T	Os indivíduos do grupo D + T apresentaram níveis de dor mais baixos que o grupo controle às 24, 48 e 72 horas
Wilder-Smith et al. 2003	Dor pós-cesárea	Duplo cego, controlado por placebo, randomizado, de dose única	120	- T 100 mg IM + placebo IM - D 75 mg IM + placebo IM - T 100 mg IM + D 75 mg IM - Placebo IM + Placebo IM	O grupo T + D teve o maior tempo médio para a primeira dose de medicação de resgate.
Hussain et al. 2008	Dor pós-histerectomia	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	70	- Placebo sup. + T 317 mg ACP - D 100 mg sup. + T 258 mg ACP	O grupo com o supositório de placebo usou mais T para aliviar a dor.
Vasallo-Comendeiro and Arjona Fonseca 2011	Cirurgia ginecológica e obstétrica	Estudo analítico, observacional, prospectivo, de coorte	50	- T 1 mg/kg IV + D 75 mg IV - Petidina 1 mg/kg IV + dipirona 600 mg IV	A analgesia da combinação T + D foi superior àquela com petidina + dipirona
Günes 2011	Dor após craniotomia	Duplo-cego, randomizado	50	Todos os participantes receberam tramadol IV (1,5 mg/kg) até uma dose máxima de 100 mg 45 minutos antes da finalização da cirurgia e, em seguida, tramadol IV (1,5 mg/kg) a cada 6 horas. Os pacientes do grupo tramadol-diclofenaco também tinham uma dose única de diclofenaco sódico (75 mg) e os do grupo tramadol-paracetamol uma dose única de paracetamol (15 mg/kg).	O grupo Tramadol-Diclofenaco apresentou menores escores de dor na Escala Visual Analógica (EVA) após 4 e 24 horas.
De Sousa Santos et al. 2012	Cirurgia do terceiro molar, dor pós-operatória	Randomizado, duplo-cego, cruzado, método boca-dividida (*split mouth*).	30	- T 50 mg vo + dexametasona 4 mg vo 1 h antes da cirurgia - T 50 mg vo + D 50 mg vo 1 h antes da cirurgia	O grupo de tramadol + dexametasona apresentou menores escores de dor.
Mitra et al. 2012	Dor pós-cesariana	Randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado	204	- D sup. 100 mg a cada 8 h por 24 h adicionado de: - paracetamol IV 1 g a cada 6 h ou - T 75 mg IV a cada 6 h	Os escores de intensidade da dor, como área sob a curva (AUC), foi menor no grupo T + D. O uso de medicação de resgate foi semelhante nos dois grupos.
Shareef et al. 2014	Dor pós-cesariana	Randomizado	90	- T 100 mg IM x2 - D 75 mg IM x2 - (T 50 mg IM + D 50 mg IM) x2	A combinação T + D alcançou analgesia mais rapidamente em comparação com as monoterapias
Chandanwale et al. 2014	Dor moderada a grave em: condições musculoesqueléticas, crise de osteoartrite, artrite reumatoide, dor pós-operatória	Aberto	204	- T 50 mg + D 75 mg ADF vo, 1 comprimido duas vezes ao dia, 5 dias - T 37.5 mg + paracetamol 325 mg	Os indivíduos com ADF de T + D tiveram uma redução significativa na dor no dia 3 e no dia 5 em comparação com

				ADF vo, 2 comprimidos, 3-4 vezes ao dia, 5 dias	o grupo tramadol + paracetamol
Internal Report 1997 WIS-IL-TRA 15 WIS-IL-TRA 16	Doenças do aparelho locomotor, dor tumoral, traumas e fraturas, dor neurogênica	Vigilância pós-comercialização sobre a administração de tramadol de liberação prolongada mais diclofenaco em consultórios médicos, hospitais e departamentos de dor em pacientes ambulatoriais	845	As doses diárias mais frequentemente administradas foram 200 mg T LP + 100 mg D	A analgesia foi relatada como muito boa ou boa em 81,4% dos pacientes

AUC = área sob a curva; T = tramadol, D = diclofenaco, IM = intramuscular, IV = intravenoso, vo = oral, sup. = supositório, ACP = analgesia controlada pelo paciente, ADF = associação em dose fixa, LP = liberação prolongada; h = hora

Referências

- Auad-Saab A, Jiménez F, Rodríguez A, Arriaga U, Alvarado P. Estudio clínico para comparar la eficacia y la seguridad de una combinación de analgésicos, en dolor posoperatorio [Clinical research to compare the effectiveness and security of a combination of analgesics in postoperative pain]. Medicina (Guayaquil) 2009a; 14 (2): 116-23.
- Auad-Saab Á, Cadena L, Garzón LA, Ortega N, Castillo MC. Eficacia y seguridad de la combinación fija diclofenaco/tramadol en dolor agudo: estudio clínico fase III, doble-ciego, aleatorizado, controlado [Efficacy and safety of a fixed dose combination of diclofenac/tramadol in acute pain: a randomised, controlled, double-blind, phase III clinical study]. Rev Iberamericana de Dolor 2009b; 4 (2): 13-25.
- Chandanwale AS, Sundar S, Latchoumibady K, et al. Efficacy and safety profile of combination of tramadol-diclofenac versus tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a phase III, 5-day open-label study. J pain Res. 2014; 7: 455-63.
- Clinical Overview - Fixed Dose Combination of Tramadol and Diclofenac (ADORLAN).
- Desjardins P, Alvarado F, Gil M, González M, Guajardo R. Efficacy and Safety of Two Fixed-Dose Combinations of Tramadol Hydrochloride and Diclofenac Sodium in Postoperative Dental Pain. Pain Medicine. 2020
- De Sousa Santos JA, da Silva LC, de Santana Santos T, Menezes Júnior LR, de Assunção Oliveira AC, Brandão JR. Comparative study of tramadol combined with dexamethasone and diclofenac sodium in third-molar surgery. J Craniomaxillofac Surg 2012; 40 (8): 694-700.
- Filippi R, Laun J, Jage J, et al. Postoperative pain therapy after lumbar disc surgery. Acta Neurochir (Wien). 1999; 141: 613-18.
- Günes Y, Ünlügenç H, Yilmaz DM, Özcengiz D. Management of Acute Craniotomy Pain: The Analgesic Effect of Diclofenac Sodium-Tramadol or Paracetamol-Tramadol. Neurosurgery Quarterly, 2011; 21(4), 236-239.
- Hussain AM, Khan FA, Sheikh L. Effect of diclofenac suppository on tramadol consumption in posthysterectomy pain. J Coll Physicians Surg Pak 2008; 18: 533-7.
- Vasallo-Comendeiro VJ, Arjona Fonseca S. Analgesia multimodal postoperatoria en cirugía ginecológica y obstétrica urgente. Rev cuba anestesiol reanim 2011-12; 10: 205-12.
- Mitra S, Khandelwal P, Sehgal A. Diclofenac-tramadol vs. diclofenac-acetaminophen combinations for pain relief after caesarean section. Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56: 706-11.
- Mok MS, Lee CC, Pemg JS. Analgesic effect of tramadol and diclofenac in combined use. Clin Pharmacol Ther. 1996; 59: 132.
- Shareef SM, Sridhar I, Dakshayani KM, Rao YV, Santhamma B. Evaluation of the effects of tramadol and diclofenac alone and in combination on post-cesarean pain. Inter J Bas Clin Pharmacol 2014; 3: 470-3.
- Wilder- Smith CH, Hill L, Dyer R, Torr G, Coetzee E. Post-operative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single IM doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. Anesth Analg 2003, 97: 526-33.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo Farmacoterapêutico: Opioides em combinação com analgésicos não opioides.
Código ATC: N02A J 15.

Tramadol

O tramadol é um analgésico racêmico de ação central. Suas múltiplas e complementares atividades residem nos enantiômeros (+) e (-). Em concentrações submicromolares, (-)-tramadol inibe a recaptação sináptica de norepinefrina (NE) e (+)-tramadol inibe a recaptação sináptica de serotonina (5-HT). Além disso, o tramadol tem atividade agonista nos receptores opioides μ através de (+)-enantiômeros, que é muito mais acentuada para afinidades nanomolares no (+)-enantiômero do metabólito O-desmetiltramadol (M1). Embora as afinidades para os transportadores da monoamina sejam menores do que aquelas para o receptor opioide μ, a inibição da recaptação de NE e 5-HT contribui para a atividade antinociceptiva de tramadol.

Diclofenaco

O diclofenaco sódico é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) que exibe atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética em modelos animais. O mecanismo de ação de diclofenaco sódico, como o de outros AINEs, não é completamente compreendido, mas pode estar relacionado com a inibição da cicloxigenase com redução da síntese de prostaglandina.

Tramadol/Diclofenaco

Efeito analgésico: tramadol e diclofenaco mostram interações aditivas a sinérgicas em modelos de roedores na antinocicepção aguda, hiperalgesia térmica ou dor inflamatória.

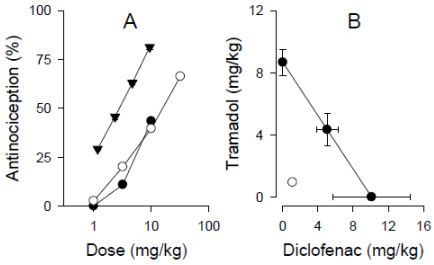

Figura 1. Curvas de dose-resposta em hiperalgesia térmica em ratos após a administração de diclofenaco (círculos pretos), tramadol (círculos abertos), ou a combinação de ambos os fármacos (triângulos pretos) (A) e análise isobolográfica de tal combinação. A combinação de tramadol e diclofenaco em proporções de doses iguais (círculo aberto) cai para a esquerda e abaixo da linha da aditividade indicando uma interação supra-aditiva (sinérgica) (B). Os dados são expressos como média ± erro padrão da média. (N = 6).

Efeito anti-inflamatório: no teste de edema induzido por carragenina em ratos, a combinação de tramadol e diclofenaco suprimiu a formação de edemas com um intervalo de dose eficaz semelhante à obtida apenas com o diclofenaco.
No mesmo ensaio, o efeito ulcerogênico gástrico da combinação foi inferior do que ao do diclofenaco. Isto foi indicado por uma dose limiar duas vezes mais elevada para o efeito ulcerogênico gástrico e uma pontuação inferior ulcerogênica que foi de 3,45 para a combinação de 21,5 mg/kg via oral e 6,0 para o diclofenaco na mesma dose.

Experiência clínica: em linha com os resultados pré-clínicos, a combinação de tramadol e diclofenaco proporcionou melhor alívio da dor em humanos com dor pós-operatória do que a monoterapia com tramadol ou diclofenaco.

O tempo médio estimado para início da ação terapêutica de NUSIRA® (cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico) é de 15 minutos.

NUSIRA® posiciona-se como analgésico do degrau II na escada analgésica da OMS e deve ser utilizado dessa forma pelo médico.

Farmacocinética

Absorção e Biodisponibilidade
Mais do que 90% de tramadol é absorvido após a administração oral. A média de biodisponibilidade absoluta após uma única dose oral é de cerca de 70%, independentemente da ingestão concomitante de alimentos. A diferença entre a absorção e a biodisponibilidade absoluta de tramadol é, provavelmente, devido ao efeito de primeira passagem. Após administração oral, o efeito de primeira passagem é no máximo de 30%. As concentrações séricas máximas são atingidas cerca de 1,5 a 2 horas após a administração.
Após administração oral repetida, o estado de equilíbrio é atingido dentro de 36 horas. As concentrações de estado estacionário são de 30% a 40% mais elevadas do que aquelas extrapoladas a partir da administração de uma dose única. Estas concentrações mais elevadas são provavelmente causadas pela saturação do metabolismo de primeira passagem.
A absorção do diclofenaco é completa, mas o início é retardado até que ocorra a passagem através do estômago, o que pode ser afetada pelos alimentos, que retardam o esvaziamento do estômago. A concentração plasmática de pico média de diclofenaco é atingida em cerca de 2 horas.
Cerca de metade do diclofenaco administrado é metabolizado durante a primeira passagem através do fígado (efeito de "primeira passagem"), a área sob a curva de concentração (AUC) após a administração oral é cerca de metade daquela após uma dose parenteral equivalente.
O comportamento farmacocinético não muda na administração repetida. Não ocorre efeito acumulativo, desde que sejam observados os intervalos de dosagem recomendados.

Distribuição
O tramadol é distribuído ampla e rapidamente. O volume total de distribuição, tal como determinado em 12 ensaios i.v. variou entre 203 ± 40 L e 290 ± 37 L. Apenas cerca de 20% de tramadol administrado é ligado a proteínas. O tramadol atravessa a barreira placentária e uma pequena quantidade de tramadol inalterado e M1 (cerca de 0,1% da dose materna administrada) é encontrado no leite materno de mães que amamentam.
O diclofenaco é 99,7% ligado a proteína, principalmente à albumina (99,4%).
O diclofenaco entra no líquido sinovial, onde as concentrações máximas são medidas de 2-4 horas após os valores plasmáticos máximos serem atingidos. A meia-vida de eliminação aparente a partir do fluido sinovial é de 3-6 horas. Duas horas depois de atingir os valores de pico no plasma, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial do que no plasma e permanecem mais elevadas até 12 horas.

Metabolismo
Mais de 11 metabólitos de tramadol foram encontrados em urina humana. As principais vias metabólicas são N- e O-desmetilação e a conjugação dos derivados de O-desmetil com ácido glucurônico e sulfúrico.
Apenas um metabólito, (+)-O-desmetiltramadol, é farmacologicamente ativo. Este metabólito tem propriedades antinociceptivas resultantes de ligação com receptor μ-opioide.
Várias isoenzimas hepáticas estão envolvidas no metabolismo do tramadol; CYP2D6 é principalmente envolvida na O-desmetilação, enquanto CYP3A4 e CYP2B6 são responsáveis por N-desmetilação. A inibição de uma destas isoenzimas envolvidas na biotransformação de tramadol pode afetar a concentração plasmática de tramadol ou do seu metabólito ativo. Até agora, interações clinicamente relevantes não foram relatadas.
Um estudo de inibição *in vitro* mostrou que tramadol não tem efeito inibidor clinicamente relevante sobre as principais isoformas do citocromo P450 em concentrações terapêuticas.

A biotransformação de diclofenaco envolve, em parte, a glucuronidação da molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação simples e múltipla e metoxilação, resultando em vários metabólitos fenólicos, a maioria dos quais são convertidos em conjugados glicurônicos. Dois metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em grau muito menor do que o diclofenaco.

Excreção

Tramadol e seus metabólitos são excretados quase exclusivamente por via renal. Alguma excreção biliar também ocorre, mas é de importância insignificante.

A depuração total, conforme determinado em 12 ensaios i.v. variou entre 432 ± 53 mL/min e 607 ± 130 mL/min.

A meia-vida média terminal no plasma de tramadol é de 5 horas a 7 horas independente da via de administração. A meia-vida terminal de M1 é comparável à do tramadol.

A depuração sistêmica total de diclofenaco no plasma é de 263 ± 56 mL/min (valor médio ± SD). A meia-vida terminal no plasma é de 1-2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois ativos, também têm curtas meias-vidas no plasma de 1-3 horas.

Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina na forma de conjugado glucuronido da molécula intacta e de metabólitos, a maior parte das quais são também convertidos em glucoronidos conjugados. Menos de 1% é excretada como substância inalterada. O resto da dose é eliminada como metabólitos através da bile nas fezes.

Tramadol/Diclofenaco

Um estudo farmacocinético clínico foi realizado em 36 indivíduos saudáveis mexicanos de ambos os sexos; a biodisponibilidade de tramadol e diclofenaco obtida com uma dose única da combinação de dose fixa (25 mg/25 mg) foi comparada com a obtida com uma dose única ou de tramadol (25 mg) ou de diclofenaco (25 mg). Os parâmetros farmacocinéticos e análise de bioequivalência estão apresentados na seguinte tabela:

Parâmetros farmacocinéticos e intervalos de confiança para a relação entre os parâmetros farmacocinéticos do tramadol e diclofenaco com uma administração de dose única de uma associação de dose fixa ou qualquer um dos fármacos separadamente

Parâmetro (média ± DP)	**Tramadol**		
	ADF	**R**	**Relação ADF/R % (90% IC)**
$C_{máx}$ (ng/mL)	64.76 ± 18.37	62.25 ± 19.59	105.17 (96.49 – 114.64)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	362.71 ± 155.62	345.59 ± 136.65	104.70 (99.95 – 110.23)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	380.15 ± 157.18	363.99 ± 134.66	103.74 (99.30 – 108.38)
Parâmetro (média ± DP)	**Diclofenaco**		
	ADF	**R**	**Relação ADF/R % (90% IC)**
$C_{máx}$ (ng/mL)	365.61 ± 200.02	516.85 ± 272.91	69.85 (61.04 – 79.94)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	501.00 ± 133.37	507.59 ± 151.62	99.75 (95.05 – 104.68)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	511.27 ± 138.15	527.43 ± 156.57	100.10 (95.47 – 104.95)

DP – Desvio padrão, ADF – Associação de dose fixa, R – Referência, IC – intervalo de confiança

A extensão de absorção (AUC) de tramadol e diclofenaco com a associação de dose fixa foram bioequivalentes a qualquer monodroga, a taxa de absorção ($C_{máx}$) de tramadol com a associação de dose fixa foi bioequivalente ao tramadol isolado. A taxa de absorção ($C_{máx}$) de diclofenaco não foi bioequivalente ao diclofenaco isolado. A $C_{máx}$ inferior do diclofenaco observada com a associação de dose fixa neste estudo não é considerada afetando o início e duração do efeito terapêutico contribuído pelo diclofenaco na associação de dose fixa; ela não é considerada como refletindo um efeito sistemático de tramadol na farmacocinética de diclofenaco, mas sim as conhecidas características de absorção altamente variáveis de diclofenaco na fase inicial após a administração oral.

A ausência de um efeito do tramadol na taxa de absorção do diclofenaco é ainda confirmada por uma análise farmacocinética da população em pacientes pós-cesariana que também não mostrou indicação de qualquer efeito do diclofenaco na farmacocinética do tramadol ou seu metabólito ativo O-desmetiltramadol. Não há nenhuma indicação de uma potencial interação entre tramadol e diclofenaco após administrações por via intravenosa e oral em cães.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NUSIRA® (cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico) é contraindicado em casos de:

- Hipersensibilidade ao tramadol, diclofenaco ou a qualquer um dos excipientes;
- Intoxicação aguda por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides ou outros medicamentos psicotrópicos;
- Pacientes que estão recebendo inibidores da MAO ou que os tenham utilizado nos últimos 14 dias (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);
- Pacientes com epilepsia não controlada adequadamente pelo tratamento;
- Pacientes com histórico de broncoespasmo, asma, rinite ou urticária após administração de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs;
- Pacientes com úlceras pépticas ou hemorragia existentes ou com antecedentes de úlceras pépticas ou hemorragia recorrentes (pelo menos dois episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovadas);
- Pacientes com histórico de hemorragia gastrointestinal ou perfuração em conexão com tratamento prévio com AINEs;
- Pacientes com hemorragia cerebrovascular ou outras hemorragias ativas;
- Pacientes com insuficiência hepática ou insuficiência renal graves;
- Pacientes com insuficiência cardíaca grave (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Durante o último trimestre da gravidez (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

- Foram reportadas convulsões em pacientes recebendo tramadol nos níveis de dose recomendados. O risco pode ser aumentado quando as doses de cloridrato de tramadol excederem o limite superior de dose diária recomendada. Além disso, o tramadol pode aumentar o risco de convulsões em pacientes tomando outros medicamentos que diminuam o limiar convulsivo (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Os pacientes com epilepsia ou susceptíveis a convulsões só devem ser tratados com o NUSIRA® (cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico) se existirem circunstâncias convincentes;
- Tramadol tem um baixo potencial de dependência. No uso a longo prazo, pode-se desenvolver tolerância, dependência psíquica e física. Em pacientes com uma tendência para o abuso de drogas ou dependência, o tratamento com NUSIRA® deve ser realizado apenas por curtos períodos, sob rigorosa supervisão médica;
- NUSIRA® não é adequado como substituto em pacientes dependentes de opioides. Embora seja um agonista opioide, o tramadol não pode suprimir os sintomas de abstinência da morfina;
- Deve-se evitar a utilização de NUSIRA® concomitante com AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2;
- Hemorragia gastrointestinal, úlceras ou perfuração, em alguns casos com um desfecho fatal, foram relatadas com todos os AINEs, incluindo diclofenaco. Ocorreram a qualquer momento durante a terapia, com ou sem sinais de alerta ou histórico de eventos gastrointestinais graves;
- O risco de hemorragia gastrointestinal, ulceração ou perfuração é maior com doses crescentes de NUSIRA®, em pacientes com histórico de úlceras, em particular com complicações de hemorragia ou perfuração (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES) e em pacientes idosos. Estes pacientes devem começar com a dose mais baixa disponível. Nestes pacientes e naqueles que necessitam de tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico (AAS) de baixa dosagem ou com outros medicamentos que podem aumentar o risco gastrointestinal (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), deve-se considerar a terapia combinada com agentes protetores (por exemplo, misoprostol ou inibidores da bomba de próton (vide abaixo e no item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);
- Os pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, em especial os idosos, devem comunicar quaisquer sintomas abdominais incomuns (em particular hemorragia gastrointestinal), especialmente no início do tratamento. Deve-se tomar cuidado em pacientes tomando concomitantemente medicamentos que possam aumentar o risco de úlceras ou hemorragias, por exemplo corticosteroides orais, anticoagulantes tais como varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou inibidores da agregação de trombócitos tais como ácido acetilsalicílico (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);
- Se ocorrer hemorragia gastrointestinal ou úlceras durante o tratamento com NUSIRA®, o tratamento deve ser interrompido;
- Os AINEs, incluindo o diclofenaco, podem estar associados a um aumento do risco de vazamento anastomótico gastrointestinal. Recomenda-se cautela e supervisão médica cuidadosa em caso de uso do diclofenaco após cirurgia gastrointestinal;
- Monitoramento e aconselhamento adequados são necessários para pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva de leve a moderada, tendo sido relatada retenção de líquidos e edema em associação com terapia com AINE, incluindo diclofenaco;
- Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de diclofenaco, em particular em doses elevadas (150 mg por dia) e em tratamento a longo prazo pode estar associado a um risco ligeiramente aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou AVC);
- Durante o tratamento com AINE, houve relatos muito raros de reações dérmicas graves, em alguns casos com resultado fatal, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). O risco de tais reações parece ser mais elevado no início do tratamento, uma vez que na maioria dos casos estas reações ocorreram no primeiro mês de tratamento. Nos primeiros sinais de erupção cutânea, lesões mucosas ou outros sinais de reação de hipersensibilidade, o uso de NUSIRA® deve ser descontinuado;
- Tal como acontece com outros anti-inflamatórios não esteroidais, reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas/anafilactóides, podem ocorrer sem exposição anterior ao fármaco. Nos primeiros sinais de reação de hipersensibilidade após a administração de NUSIRA®, o tratamento deve ser interrompido. As medidas clínicas apropriadas devem ser iniciadas por especialistas. As reações de hipersensibilidade também podem progredir para uma síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio. Os sintomas iniciais de tais reações podem incluir dor no peito associada a uma reação alérgica ao diclofenaco;
- Diclofenaco pode inibir transitoriamente a agregação de trombócitos. Portanto, os pacientes com distúrbios de coagulação devem ser cuidadosamente monitorados;
- Tal como outros AINEs, o diclofenaco pode mascarar os sintomas de uma infecção devido às suas propriedades farmacodinâmicas. Se durante a administração de NUSIRA® os sinais de uma infecção se repetirem ou se deteriorarem, o paciente deve ser orientado a consultar um médico imediatamente, o qual deve verificar se o tratamento anti-infeccioso/antibiótico é indicado;
- A administração prolongada de analgésicos pode originar cefaleias que não devem ser tratadas aumentando a dose do medicamento;
- Em geral, a ingestão habitual de analgésicos, em particular combinada com várias substâncias analgésicas, pode levar a danos renais permanentes com risco de insuficiência renal (nefropatia analgésica);
- O uso concomitante de NUSIRA® e álcool pode intensificar os efeitos secundários relacionados com a substância, particularmente aqueles que afetam o trato gastrointestinal ou o sistema nervoso central.

Este produto contém diclofenaco, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Distúrbios da respiração associados ao sono

Os opioides podem causar distúrbios respiratórios associados ao sono, incluindo a apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada ao sono. O uso de opioides aumenta o risco de ACS de forma dose-dependente. Em pacientes que apresentam ACS, considere diminuir a dosagem total de opioides.

Precauções

Para evitar a superdosagem, não coadministre outros medicamentos contendo diclofenaco ou tramadol. Em adultos e jovens com mais de 18 anos, a dose total de diclofenaco não deve exceder 150 mg/dia, resultando para a combinação em dose fixa numa dose diária máxima de 150 mg/dia de tramadol.

- NUSIRA® só deve ser utilizado com precaução especial em pacientes dependentes de opioides, pacientes com traumatismo craniano, choque, um nível reduzido de consciência de origem incerta, perturbações do centro ou função respiratória, aumento da pressão intracraniana;
- Em pacientes sensíveis a opiáceos, NUSIRA® deve ser utilizado com precaução;
- Os efeitos colaterais podem ser reduzidos ao administrar a dose mínima eficaz durante o período mais curto necessário para controlar os sintomas (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e riscos gastrointestinais e cardiovasculares abaixo);
- Em pacientes idosos, a incidência de eventos adversos durante o tratamento com AINE (tal como diclofenaco sódico contido em NUSIRA®) é mais elevada, em particular hemorragia gastrointestinal e perfuração, em alguns casos com resultado fatal (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR);
- Em pacientes com histórico de doença gastrointestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), os AINEs só devem ser utilizados com cuidado, uma vez que a condição do paciente pode deteriorar-se (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS);
- Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou cerebrovascular devem ser tratados somente com diclofenaco após cuidadosa consideração. Considerações semelhantes devem ser feitas antes de iniciar o tratamento a longo prazo de pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo);
- Uma vigilância médica rigorosa é imperativa em pacientes que sofram de insuficiência grave da função hepática (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Se os testes anormais da função hepática persistirem ou se agravarem, sinais clínicos ou sintomas consistentes com doença hepática se desenvolverem ou se ocorrerem outras manifestações (eosinofilia, erupção cutânea), NUSIRA® deve ser descontinuado. A hepatite pode ocorrer sem sintomas prodrômicos.

NUSIRA® só deve ser utilizado após uma análise cuidadosa da relação risco/benefício em pacientes com:
- Desordens congênitas do metabolismo da porfirina (ex.: porfiria aguda intermitente);
- Lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença do tecido conjuntivo misto (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Uma supervisão médica particularmente cuidadosa é necessária em caso de:
- Função renal comprometida;
- Desordens da função hepática;
- Imediatamente após uma cirurgia maior;
- Pacientes que sofrem de rinite alérgica, pólipos nasais ou doença pulmonar obstrutiva crônica, uma vez que têm um risco aumentado de reações alérgicas. Estes podem ser sob a forma de ataques de asma ("asma analgésica"), edema angioneurótico ou urticária;
- É também necessário um cuidado especial em pacientes alérgicos a outras substâncias, porque há também um risco aumentado de reações alérgicas na administração de NUSIRA®;
Em caso de administração prolongada de NUSIRA®, a função renal e a contagem sanguínea devem ser verificadas em intervalos regulares.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas
Mesmo quando tomado de acordo com as instruções, NUSIRA® pode causar efeitos colaterais no sistema nervoso central, como fadiga, sonolência e tonturas e, portanto, pode prejudicar as reações dos motoristas e operadores de máquinas. Isto aplica-se particularmente com dosagens elevadas ou em conjunto com outras substâncias psicotrópicas, particularmente álcool.
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Oriente 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.

Este medicamento pode causar doping.

Gravidez
Uma vez que NUSIRA® é uma combinação fixa de substâncias ativas, incluindo diclofenaco, o produto é contraindicado nos últimos três meses da gravidez. Como NUSIRA® também contém cloridrato de tramadol, o produto não deve ser utilizado durante a gravidez.

Dados relativos ao cloridrato de tramadol: o cloridrato de tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez, uma vez que não existem evidências adequadas disponíveis para avaliar a segurança do cloridrato de tramadol em mulheres grávidas. O cloridrato de tramadol administrado antes ou durante o parto não afeta a contratilidade uterina. Nos recém-nascidos, pode induzir alterações na frequência respiratória, que normalmente não são clinicamente relevantes. O tratamento prolongado durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no recém-nascido após o nascimento, como consequência da habituação.

Dados relativos ao diclofenaco: foram relatadas anomalias congênitas em associação com a administração de AINEs no homem; no entanto, estas são de baixa frequência e não parecem seguir qualquer padrão discernível.
A partir da 20ª semana de gestação, o uso de diclofenaco pode causar oligoidrâmnio decorrente de disfunção renal fetal. Isso pode ocorrer logo após o início do tratamento e geralmente é reversível após a descontinuação. Além disso, houve relatos de constrição do canal arterial após o tratamento no segundo trimestre, com a maioria dos casos resolvidos após a interrupção do tratamento. Portanto, no primeiro e segundo trimestre de gravidez, o diclofenaco não deve ser administrado a menos que seja absolutamente necessário. Se o diclofenaco for administrado a uma mulher que está tentando engravidar ou durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, a dose deve ser mantida a mais baixa possível e a duração do tratamento a mais curta possível.
O monitoramento pré-natal para oligoidrâmnio e constrição do canal arterial deve ser considerado após a exposição ao diclofenaco por vários dias a partir da 20ª semana de gestação. O diclofenaco deve ser descontinuado se forem encontrados oligoidrâmnio ou constrição do canal arterial.
Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto a:
- Toxicidade cardiopulmonar (constrição/fechamento prematuro do ducto arterioso e hipertensão pulmonar);
- Disfunção renal.
Expor a mãe e a criança aos seguintes riscos no final da gravidez:
- Possível prolongamento do tempo de hemorragia, que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas;
- Inibição das contrações uterinas resultando em parto retardado ou prolongado.

Portanto, diclofenaco é contraindicado no terceiro trimestre de gravidez.

No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista**.

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez**.

Lactação
Uma vez que NUSIRA® é uma combinação fixa de substâncias ativas, incluindo cloridrato de tramadol, não deve ser ingerido durante a amamentação.

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.

Dados relativos ao cloridrato de tramadol: o tramadol e os seus metabólitos são encontrados em pequenas quantidades no leite humano. Uma criança pode ingerir cerca de 0,1% da dose administrada à mãe. O cloridrato de tramadol não deve ser ingerido durante a amamentação.
Dados relativos ao diclofenaco: pequenas quantidades da substância ativa diclofenaco e os seus metabólitos passam para o leite materno. Até o momento, não foram relatados efeitos negativos sobre o bebê e, por conseguinte, na administração a curto prazo normalmente não é necessário parar a amamentação. Se a administração prolongada ou doses elevadas forem prescritas para doenças reumáticas, deve ser considerada a interrupção precoce da amamentação.

Fertilidade

Dados relativos ao cloridrato de tramadol: a vigilância pós-comercialização não sugere um efeito de tramadol sobre a fertilidade (vide informações adicionais no subitem "Dados de Segurança Pré-Clínicos - Tramadol").

Dados relativos ao diclofenaco: como acontece com outros AINEs, o uso de diclofenaco pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres que possam ter dificuldades para engravidar ou que estão passando por investigação de infertilidade, deve-se considerar descontinuar o uso de diclofenaco.

Dados de segurança pré-clínicos

Tramadol
Na administração oral e parentérica repetida de tramadol durante 6-26 semanas em ratos e cães e na administração oral durante 12 meses em cães, os testes hematológicos, clínico-químicos e histológicos não mostraram qualquer evidência de alterações relacionadas com a substância. As manifestações nervosas centrais só ocorreram após altas doses muito acima da dose terapêutica: inquietação, salivação, espasmos e aumento de peso reduzido. Os ratos e cães toleraram doses orais de 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corporal, respectivamente, e doses retais de cães de 20 mg/kg de peso corporal, sem quaisquer efeitos.
Os resultados globais dos testes de mutagenicidade não revelaram um potencial risco genotóxico para o cloridrato de tramadol para humanos. Os resultados dos estudos de carcinogenicidade não sugerem um risco potencial de cloridrato de tramadol para humanos. Estudos de toxicidade reprodutiva com cloridrato de tramadol revelaram, em doses materno-tóxicas, atraso no desenvolvimento e ossificação e mortalidade neonatal. A fertilidade feminina e masculina, o desempenho reprodutivo e o desenvolvimento da prole não foram afetados nos estudos toxicológicos necessários para registro. Dados publicados sugerem uma influência desfavorável do tramadol na função sexual e testicular masculina de roedores, resultando em potenciais prejuízos para a fertilidade. O tramadol atravessa a placenta.

Diclofenaco
Em administrações repetidas a animais, a toxicidade crônica do diclofenaco foi particularmente evidente na forma de lesões e ulcerações no trato gastrointestinal. Durante um estudo de toxicidade de 2 anos em ratos, observou-se um aumento dose-dependente de oclusões trombóticas de vasos cardíacos em ratos tratados com diclofenaco.
Em estudos de reprotoxicidade o diclofenaco inibiu a ovulação em coelhos e perturbou a implantação e o desenvolvimento embrionário precoce em ratos. O período de gestação e o parto foram prolongados pelo diclofenaco. Efeitos embriotóxicos como aborto e retardo do crescimento em ratos, camundongos e coelhos foram observados em doses tóxicas maternas. Com base nos dados disponíveis, o diclofenaco não é considerado teratogênico. As doses abaixo do limiar tóxico materno não influenciaram o desenvolvimento pós-natal da prole.

Tramadol/Diclofenaco
A administração intravenosa de bolus de cloridrato de tramadol e diclofenaco (3 mg/kg + 1,5 mg/kg) causou ligeiros efeitos cardiovasculares e respiratórios (por exemplo, diminuição da pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória) em coelhos anestesiados.
Em um estudo de toxicidade repetida com doses orais em ratos, a administração combinada de 8 mg/kg de cloridrato de tramadol e 4 mg/kg de diclofenaco sódico durante 13 semanas induziu inquietação e peritonite associada à morte em 1 de 20 ratas.
Nos estudos de toxicidade embriofetal em ratos e coelhos a administração oral de 8 mg/kg de cloridrato de tramadol e 4 mg/kg de diclofenaco sódico não foi teratogênica e não causou retardo fetal mesmo com toxicidade materna. Somente em coelhos o número de reabsorções foi aumentado e congestão do fígado foi encontrada em fetos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- NUSIRA® (cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico) não deve ser combinado com inibidores da MAO (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Nos pacientes tratados com inibidores da MAO nos 14 dias anteriores ao uso da petidina opioide, foram observadas interações com risco de vida no sistema nervoso central, função respiratória e cardiovascular. As mesmas interações com inibidores da MAO não podem ser descartadas durante o tratamento com NUSIRA®;

- A administração concomitante do NUSIRA® com outros medicamentos depressores centrais, incluindo o álcool, pode potenciar os efeitos no SNC (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS);
- O tramadol pode induzir convulsões e aumentar o potencial de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina (IRSNs), antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros medicamentos para baixar o limiar convulsivo para causar convulsões;
- O uso terapêutico concomitante de tramadol e fármacos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina (IRSN), inibidores da MAO (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES), antidepressivos tricíclicos e mirtazapina podem causar toxicidade pela serotonina. Síndrome serotoninérgica é provável quando um dos seguintes sintomas é observado:
- Clonus espontâneo;
- Clonus induzível ou ocular com agitação ou diaforese;
- Tremor e hiperreflexia;
- Hipertonia e temperatura corporal > 38ºC e clonus induzível ou ocular.
A retirada dos fármacos serotoninérgicos normalmente provoca uma rápida melhora. O tratamento depende do tipo e gravidade dos sintomas.
- Os resultados dos estudos farmacocinéticos demonstraram até ao momento que, na administração concomitante ou anterior de cimetidina (inibidor da enzima), é improvável que ocorram interações clinicamente relevantes com o tramadol. A administração simultânea ou prévia de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e encurtar a duração da ação;
- Outras substâncias ativas conhecidas por inibir o CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-desmetilação), provavelmente também o metabolismo do metabólito O-desmetilado ativo. A importância clínica dessa interação não foi estudada (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS);
- É recomendada cautela no caso de prescrição concomitante do diclofenaco com inibidores potentes do CYP2C9 (como voriconazol), que pode resultar em um aumento significativo das concentrações plasmáticas máximas e exposição ao diclofenaco devido à inibição do metabolismo do diclofenaco;
- Em um número limitado de estudos, a aplicação pré ou pós-operatória do antiemético antagonista 5HT3 ondansetrona aumentou a necessidade de tramadol em pacientes com dor pós-operatória;
- Devem ser tomadas precauções durante o tratamento concomitante com NUSIRA® e derivados cumarínicos (por exemplo, varfarina) devido a relatos de aumento da INR com sangramento importante e equimoses em alguns pacientes tratados com tramadol. Também os AINEs, incluindo diclofenaco, podem intensificar os efeitos de anticoagulantes, como a varfarina (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- A administração concomitante de vários AINEs pode aumentar o risco de úlceras gastrointestinais e hemorragias devido a um efeito sinérgico. Consequentemente, a administração concomitante de NUSIRA® com outros AINEs não é recomendada (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- A administração concomitante de NUSIRA® e digoxina ou lítio pode aumentar a concentração destes medicamentos no sangue. O uso concomitante de glicosídeos cardíacos e AINEs em pacientes pode exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a TFG e aumentar os níveis plasmáticos de glicosídeos. Os níveis séricos de lítio devem ser verificados. Recomenda-se um controle da digoxina sérica;
- Anti-inflamatórios não esteroidais como diclofenaco podem atenuar o efeito de diuréticos e anti-hipertensivos. Em pacientes com insuficiência renal (por exemplo, pacientes desidratados ou pacientes idosos com insuficiência renal), a administração concomitante de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou um antagonista da angiotensina II com um medicamento que inibe a ciclooxigenase pode deteriorar ainda mais a função renal com a possibilidade de insuficiência renal aguda, geralmente reversível. Portanto, tal combinação só deve ser utilizada com cuidado, particularmente em pacientes idosos. Os pacientes devem ser solicitados a tomar quantidades adequadas de líquido e controles regulares dos valores renais devem ser considerados após o início da terapia combinada. A administração concomitante de NUSIRA® e diuréticos poupadores de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima pode estar associada à níveis aumentados de potássico sérico, que, portanto, devem ser monitorados frequentemente;
- Possível aumento do risco de nefrotoxicidade quando AINEs são administrados com tacrolimo;
- Colestipol e colestiramina: estes agentes podem induzir um atraso ou diminuição da absorção do diclofenaco. Portanto, recomenda-se administrar diclofenaco pelo menos uma hora antes ou 4 a 6 horas após a administração de colestipol/colestiramina;
- Glucocorticoides: aumento do risco de úlceras gastrointestinais ou hemorragias (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Inibidores da agregação de trombócitos, tais como ácido acetilsalicílico e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS): aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- A administração de NUSIRA® nas 24 horas anteriores ou posteriores ao metotrexato pode aumentar a concentração de metotrexato no sangue e aumentar os seus efeitos tóxicos;
- Os AINEs (tais como o diclofenaco sódico contido em NUSIRA®) podem aumentar a nefrotoxicidade da ciclosporina;
- Os medicamentos que contém probenecida ou sulfinpirazona podem atrasar a excreção de diclofenaco;
- Quando os AINEs são administrados com zidovudina, existe um risco aumentado de toxicidade hematológica. Existem evidências de um risco aumentado de hemartroses e hematomas em hemofílicos de HIV (+) que recebem tratamento concomitante com zidovudina e ibuprofeno;
- Antagonistas do cálcio (isradipina, verapamil): existem estudos nos quais houve redução da eficácia terapêutica pelo efeito do diclofenaco;
- Antidiabéticos: ensaios clínicos mostraram que o diclofenaco pode ser administrado em conjunto com agentes antidiabéticos orais sem influenciar seu efeito clínico. No entanto, houve relatos isolados de efeitos hipoglicêmicos e hiperglicêmicos, que necessitaram de alterações na dosagem dos agentes antidiabéticos orais, durante o tratamento com diclofenaco. Por essa razão, o monitoramento do nível de glicose no sangue é recomendado como medida preventiva durante a terapia concomitante;
- Antibacterianos: Quinolona: houve relatos isolados de convulsões que podem ter acontecido devido ao uso concomitante de quinolonas e AINEs. Ceftriaxona: existem estudos que apontaram aumento da sua eliminação devido ao diclofenaco;
- Fenitoína: é recomendado monitorar a concentração plasmática da fenitoína durante o tratamento concomitante com diclofenaco pois é esperado aumento da exposição à fenitoína;
- Álcool: a toxicidade de substâncias anti-inflamatórias não esteroidais pode ser aumentada;
- Misoprostol: a toxicidade pode ser aumentada com substâncias anti-inflamatórias não esteroidais;
- Pentazocina: existem estudos nos quais foi relatada a ocorrência de convulsões do tipo tônico-clônicas com anti-inflamatórios não esteroidais;
- Indutores da CYP2C9: é aconselhável ter cautela ao prescrever diclofenaco com indutores da CYP2C9 (como a rifampicina), o que pode levar a uma diminuição significativa na concentração plasmática e exposição ao diclofenaco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NUSIRA® (cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico) deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30ºC).

O prazo de validade é 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 do produto: comprimido branco, circular, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia
A dose deve ser ajustada à intensidade da dor e à sensibilidade individual do paciente. A dose mais baixa eficaz para analgesia deve ser geralmente selecionada. Em adultos e jovens com mais de 18 anos, a dose total de diclofenaco não deve exceder 150 mg/dia, resultando para a combinação de dose fixa em uma dose diária máxima de 150 mg/dia de tramadol.

A não ser que prescrito de outra maneira, NUSIRA® (cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico) deve ser administrado da seguinte forma:

Adultos e adolescentes acima de 18 anos

NUSIRA® 25 mg: um comprimido (25 mg de cloridrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico) a cada 8 horas (correspondendo a 75 mg de cloridrato de tramadol e 75 mg de diclofenaco sódico por dia).

NUSIRA® 50 mg: um comprimido (50 mg de cloridrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico) a cada 8 horas (correspondendo a 150 mg de cloridrato de tramadol e 150 mg de diclofenaco sódico por dia).

A associação em dose fixa de cloridrato de tramadol e diclofenaco sódico não deve, em circunstância alguma, ser administrada por mais tempo do que o absolutamente necessário.

Crianças
A utilização da associação em dose fixa de cloridrato de tramadol e diclofenaco sódico não foi estabelecida em crianças com menos de 18 anos de idade. Portanto, o tratamento não é recomendado nesta população.

Pacientes geriátricos
Normalmente não é necessário um ajuste da dose em pacientes com idade até 75 anos sem insuficiência hepática ou renal clinicamente manifesta. Em pacientes idosos com mais de 75 anos, a eliminação do tramadol pode ser prolongada. Por conseguinte, se necessário, o intervalo de dosagem deve ser estendido de acordo com as necessidades do paciente. NUSIRA® deve ser usado com especial cuidado em tais pacientes que geralmente são mais propensos a reações adversas de anti-inflamatórios não esteroidais.
Em particular, recomenda-se que a dose eficaz mais baixa seja utilizada em pacientes idosos frágeis ou com baixo peso corporal e o doente deve ser monitorizado para sangramento gastrointestinal durante a terapia.

Insuficiência renal/diálise e insuficiência hepática
Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, a eliminação do tramadol é retardada. Nestes pacientes, o prolongamento dos intervalos de dosagem deve ser cuidadosamente ponderado de acordo com as necessidades do paciente.
Para pacientes com disfunção renal e/ou hepática grave, não é recomendada a utilização da combinação de dose fixa de cloridrato de tramadol e diclofenaco sódico (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrointestinais.

Método de administração
Os comprimidos não devem ser divididos ou mastigados. Devem ser engolidos inteiros, com líquido suficiente e não em jejum. No caso de um estômago sensível, a ingestão em paralelo com os alimentos é recomendada.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os efeitos indesejáveis mais frequentemente relatados para a combinação de cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico foram náuseas, tonturas e sonolência, observados em mais de 10% dos pacientes.
As frequências são definidas conforme o seguinte:
Muito comum: > 1/10
Comum: > 1/100, ≤ 1/10
Incomum: > 1/1.000, ≤ 1/100
Rara: > 1/10.000, ≤ 1/1.000
Muito rara: < 1/10.000
Desconhecida: não pode ser estimada pelo dado disponível.

Dentro de cada grupo de frequências, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático
Muito rara: disfunções da hematopoiese (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitose), anemia hemolítica. Os primeiros sinais podem ser febre, dor de garganta, feridas superficiais na boca, sintomas de gripe, exaustão grave, hemorragias nasais e sangramento da pele.

Distúrbios cardíacos
Incomum: palpitações, taquicardia, dor no peito. Estas reações adversas podem ocorrer especialmente em pacientes que estão fisicamente estressados.
Rara: bradicardia.
Muito rara: insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio.
Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de diclofenaco, em particular em altas doses (150 mg por dia) e em tratamento a longo prazo pode estar associado a um risco ligeiramente aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral).
Desconhecida: síndrome de Kounis.

Distúrbios oculares
Rara: visão turva, miose, midríase.
Muito rara: deficiência visual (visão dupla).

Distúrbios do ouvido e do labirinto
Muito rara: zumbido, distúrbios auditivos transitórios.

Distúrbios endócrinos
Casos de SIADH (síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) foram relatados na literatura, embora uma relação causal com o tramadol não tenha sido estabelecida.

Distúrbios gastrointestinais
Muito comum: queixas gastrointestinais tais como náuseas, vômitos, diarreia e hemorragia gastrointestinal, que em casos excepcionais podem causar anemia.
Comum: constipação, boca seca, dor abdominal, dispepsia, flatulência, cólicas abdominais, úlcera gastrointestinal (possivelmente com hemorragia e perfuração).
Incomum: vômito ou sensação de vômito iminente, desconforto gastrointestinal (sensação de pressão no estômago, inchaço), hematêmese, melena ou diarreia sangrenta.
Muito rara: estomatite, glossite, lesão esofágica, queixas do abdômen inferior (por exemplo, colite hemorrágica ou colite ulcerativa exacerbada/doença de Crohn), colite isquêmica, pancreatite, estruturas intestinais tipo diafragma.

O paciente deve ser avisado para descontinuar o medicamento em caso de dor abdominal superior grave, melena ou hematêmese e consultar imediatamente um médico.

Distúrbios gerais e alterações no local da administração
Comum: fadiga.
Incomum: edema, particularmente em pacientes com hipertensão arterial ou insuficiência renal.

Distúrbios hepatobiliares
Comum: transaminases aumentadas.
Incomum: lesão hepática em particular no tratamento a longo prazo, hepatite aguda com ou sem icterícia.
Muito rara: hepatite fulminante.

Infecções e infestações
Muito rara: Houve relatos de uma deterioração em inflamação relacionada com a infecção (por exemplo desenvolvimento de fascite necrotizante) em uma ligação temporal com a administração sistêmica de AINEs (tais como diclofenaco sódico contido em NUSIRA®). Isto pode eventualmente estar ligado ao mecanismo de ação dos AINEs. Relatos de meningite asséptica (especialmente em pacientes com distúrbios autoimunes existentes, como lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo) com sintomas como pescoço rígido, cefaleia, náuseas, vômitos, febre ou desorientação.

Investigações
Muito rara: hemoglobina diminuída.

Distúrbios do sistema imune
Rara: hipersensibilidade. Podem estar na forma de edema facial, inchaço da língua e laringe interna com constrição do trato respiratório (edema angioneurótico), dispneia, broncoespasmo, sibilos, taquicardia, hipotensão culminando em choque iminente, anafilaxia.
No caso de um destes sintomas, que pode ocorrer mesmo quando a preparação é utilizada pela primeira vez, NUSIRA® deve ser descontinuado e tratamento médico imediato é necessário.

Distúrbios do metabolismo e nutrição
Comum: apetite diminuído.
Rara: alterações no apetite.
Desconhecida: hipoglicemia.
Casos de hiponatremia foram relatados na literatura, embora uma relação causal com o tramadol não tenha sido estabelecida.

Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conectivo
Rara: fraqueza motora.

Distúrbios do sistema nervoso
Muito comum: tontura.
Comum: cefaleia, sonolência, agitação, irritabilidade.
Rara: distúrbios da fala, parestesia, tremor, convulsão, contrações musculares involuntárias, coordenação anormal, síncope.
A convulsão ocorreu principalmente após a administração de doses elevadas de tramadol ou após tratamento concomitante com medicamentos que podem diminuir o limiar de convulsão (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
Muito rara: desorientação, espasmos musculares, tremores.

Distúrbios psiquiátricos
Rara: alucinação, estado confusional, distúrbio do sono, delírio, ansiedade e pesadelos. Podem ocorrer reações adversas psíquicas após a administração de tramadol que variam individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade e duração do tratamento). Estas incluem mudanças de humor (geralmente humor eufórico, ocasionalmente disforia), alterações na atividade (geralmente supressão, ocasionalmente aumento) e mudanças na capacidade cognitiva e sensorial (por exemplo, comportamento de decisão, distúrbios de percepção).
Dependência de drogas pode ocorrer. Sintomas de síndrome de abstinência de drogas, semelhantes aos que ocorrem durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como se segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais. Outros sintomas que muito raramente foram observados com a interrupção do tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinação, parestesias, zumbido e sintomas incomuns do SNC (ou seja, confusão, delírios, despersonalização, desrealização e paranoia).
Muito rara: depressão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais
Rara: depressão respiratória, dispneia.
Se as doses recomendadas forem consideravelmente excedidas e outras substâncias depressoras centrais forem administradas concomitantemente (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), pode ocorrer depressão respiratória.
Foi relatado para o tramadol o agravamento da asma (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).
Muito rara: pneumonite.
Desconhecida: síndrome da apneia central do sono.

Distúrbios renais e urinários
Incomum: retenção de fluidos.
Rara: distúrbio da micção (disúria e retenção urinária).
Muito rara: danos no tecido renal (nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal) que podem ser acompanhados por insuficiência renal aguda, proteinúria e/ou hematúria; síndrome nefrótica.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Comum: hiperidrose, prurido, erupção cutânea.
Incomum: alopecia, urticária.
Muito rara: eczema, eritema, reação de fotossensibilidade, púrpura (também púrpura alérgica) e reações dérmicas bolhosas, tais como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Distúrbios vasculares
Incomum: regulação cardiovascular (hipotensão postural e colapso cardiovascular).
Muito rara: hipertensão.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
NUSIRA® (cloridrato de tramadol + diclofenaco sódico) é uma combinação fixa de substâncias ativas. Em caso de superdose, os sintomas podem incluir os sinais e sintomas de toxicidade do cloridrato de tramadol ou diclofenaco ou de ambas estas substâncias ativas.

Sintomas de superdose por cloridrato de tramadol
Em princípio, na intoxicação com cloridrato de tramadol, são esperados sintomas semelhantes aos de outros analgésicos de ação central (opioides). Estes incluem, em particular, miose, vômitos, colapso cardiovascular, distúrbios da consciência até coma, convulsões e depressão respiratória até parada respiratória.
Sintomas de superdose por diclofenaco
Distúrbios do sistema nervoso central como cefaleia, tonturas, confusão mental e inconsciência (em crianças também convulsões mioclônicas), podem ocorrer como sintomas de uma overdose e dor abdominal, náuseas e vômitos. Hemorragia gastrointestinal e alterações da função hepática e renal também são possíveis. Hipotensão, depressão respiratória e cianose também podem ocorrer.

Tratamento
As medidas gerais de emergência aplicam-se. Assegurar vias aéreas seguras; manter a respiração e a circulação dependendo dos sintomas. O antídoto para a depressão respiratória devida ao tramadol é a naloxona. Em casos de convulsões, devem ser administrados benzodiazepínicos de ação prolongada (por exemplo: diazepam). Para diclofenaco, não há antídoto específico.
Em caso de intoxicação, a descontaminação gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica é apenas recomendada dentro de 2 horas após a ingestão. A descontaminação gastrointestinal em um momento posterior pode ser útil em caso de intoxicação com quantidades excepcionalmente grandes.
O tramadol é minimamente eliminado do soro por hemodiálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com NUSIRA® com hemodiálise ou hemofiltração isoladamente não é adequado para desintoxicação.

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

DIZERES LEGAIS

Registro n°: 1.2214.0132

Registrado e produzido por:
Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba - SP

CNPJ 55.980.684/0001-27

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 21/02/2024.

VPS 0060/01