

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zaldiar 37,5 mg/325 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 37,5 mg de cloridrato de tramadol e 325 mg de paracetamol.

Excipiente com efeito conhecido: Um comprimido revestido por película contém 1,878 mg de lactose mono-hidratada (=1,784 mg de lactose).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película ligeiramente amarelado, marcado com o logotipo “Ω” num lado e com “T5” no lado oposto.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Os comprimidos de Zaldiar estão indicados para o tratamento sintomático da dor moderada a intensa.

O uso de Zaldiar deve restringir-se aos doentes com dor moderada a intensa em que se considera ser adequada a combinação de tramadol e paracetamol (ver também secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

O uso de Zaldiar deve restringir-se aos doentes com dor moderada a intensa em que se considera ser adequada a combinação de tramadol e paracetamol.

A posologia deve ser adaptada à intensidade da dor e à sensibilidade do doente. Deve ser preferencialmente escolhida a dose analgésica eficaz mais baixa. Não se deve exceder a dose total diária de 8 comprimidos (equivalente a 300 mg de cloridrato de tramadol e 2600 mg de paracetamol). O intervalo entre as doses não deve ser inferior a seis horas.

Adultos e adolescentes (com 12 anos ou mais de idade)

Recomenda-se uma dose inicial de dois comprimidos de Zaldiar. Se necessário podem ser tomadas doses adicionais, não ultrapassando os 8 comprimidos (equivalente a 300 mg de tramadol e 2600 mg de paracetamol) por dia.

O intervalo entre as doses não deve ser inferior a seis horas.

Zaldiar não deverá, em nenhuma circunstância, ser tomado durante mais tempo do que o estritamente necessário (ver também secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização). Caso seja necessário um tratamento repetido ou prolongado com Zaldiar, como consequência da natureza e gravidade da patologia, deverá efetuar-se uma monitorização cuidadosa e regular (sempre que possível, com intervalos no tratamento), de forma a avaliar se é necessário continuar o tratamento.

População pediátrica

A efetividade e segurança da utilização de Zaldiar não foram estabelecidas em crianças com menos de 12 anos de idade. Portanto, não se recomenda o tratamento nesta população de doentes.

Idosos

Em idosos até aos 75 anos de idade sem insuficiência hepática ou renal, clinicamente estabelecida, não é geralmente necessário qualquer ajuste posológico. Em idosos com mais de 75 anos de idade pode verificar-se um prolongamento da eliminação. Por isso, se necessário, os intervalos entre as doses devem ser prolongados em função das necessidades do doente.

Insuficiência renal/diálise

Em doentes com insuficiência renal a eliminação do tramadol encontra-se prolongada. Nestes doentes o prolongamento do intervalo entre tomas deverá ser criteriosamente considerado, em função das necessidades do doente.

Disfunção hepática

Em doentes com disfunção hepática a eliminação do tramadol encontra-se prolongada. Nestes doentes o prolongamento do intervalo entre tomas deverá ser criteriosamente considerado, em função das necessidades do doente (ver secção 4.4). Devido à presença de paracetamol Zaldiar não deve ser utilizado em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 4.3).

Modo de administração:

Via oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com uma quantidade suficiente de líquido. Não devem ser partidos nem mastigados.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1,
- intoxicação aguda pelo álcool, fármacos hipnóticos, analgésicos de ação central, opiáceos ou fármacos psicotrópicos,
- Zaldiar não deve ser administrado a doentes em tratamento concomitante com inibidores da MAO ou dentro das duas semanas após paragem do tratamento (ver 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação),
- disfunção hepática grave,
- epilepsia não controlada por tratamento (ver. 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências:

- Em adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade, a dose máxima diária de 8 comprimidos de Zaldir não deve ser ultrapassada. De forma a evitar-se uma sobredosagem, os doentes devem ser avisados para não ultrapassarem a dose recomendada e para não tomarem outros medicamentos contendo paracetamol (incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica) ou cloridrato de tramadol, sem prévio aconselhamento médico.
- Na insuficiência renal grave (depuração da creatinina <10 ml/min), não se recomenda Zaldir.
- Em doentes com disfunção hepática grave não se deve utilizar Zaldir (ver secção 4.3). Os riscos de uma sobredosagem de paracetamol são maiores em doentes com doença hepática alcoólica não cirrótica. Em casos de disfunção hepática moderada deve ser cuidadosamente considerado o prolongamento do intervalo entre as doses.
- Zaldir não está recomendado em casos de insuficiência respiratória grave.
- Tramadol não está indicado como terapêutica de substituição em doentes dependentes de opiáceos. Embora seja um agonista opiáceo, o tramadol não suprime os sintomas de privação da morfina.
- Têm sido observadas convulsões em doentes predispostos, a receber tratamento com tramadol e/ou tratados com fármacos que podem diminuir o limiar convulsivo, em particular inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de ação central ou anestésicos locais. Os doentes epiléticos controlados através de tratamento, ou os que apresentam suscetibilidade para crises convulsivas, não devem ser tratados com Zaldir, a menos que tal se revele absolutamente necessário. Têm sido observadas convulsões em doentes a receber tramadol nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de tramadol excedem o respetivo limite superior da dose recomendada.
- Não se recomenda a utilização concomitante de opioides agonistas-antagonistas (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) (ver secção 4.5).

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

Os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de uma forma dependente da dose. Em doentes que apresentam ACS, considere reduzir a dose total de opioides.

Síndrome serotoninérgica

Foi notificada a ocorrência de síndrome serotoninérgica, uma patologia potencialmente fatal, em doentes a receber tramadol em associação com outros agentes serotoninérgicos ou tramadol isoladamente (ver secções 4.5, 4.8 e 4.9).

Caso o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos seja clinicamente justificado, aconselha-se a observação cuidadosa do doente, especialmente durante o início do tratamento e o escalonamento da dose.

Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental, instabilidade autonómica, anomalias neuromusculares e/ou sintomas gastrointestinais.

Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, deve ser considerada a redução da dose ou a interrupção da terapêutica em função da gravidade dos sintomas. A supressão dos fármacos serotoninérgicos resulta geralmente numa melhoria rápida.

Metabolismo via CYP2D6

O tramadol é metabolizado pela enzima hepática CYP2D6. Se o doente tiver uma deficiência ou uma total ausência desta enzima, poderá não ser obtido um efeito analgésico adequado. As estimativas indicam que até 7% da população caucasiana pode ter esta deficiência. Contudo, se o

doente for um metabolizador ultrarrápido, existe o risco de desenvolver efeitos secundários de toxicidade opioide, mesmo nas doses habitualmente prescritas.

Os sintomas gerais de toxicidade opioide incluem confusão, sonolência, respiração superficial, contração das pupilas, náuseas, vômitos, obstipação e falta de apetite. Em casos graves, tal pode incluir sintomas de depressão circulatória e respiratória, que podem constituir perigo de vida e, em casos muito raros, ser fatais. As estimativas da prevalência de metabolizadores ultrarrápidos em diferentes populações são resumidas a seguir:

População	Prevalência
Africana/Etíope	29%
Afro-americana	3,4% a 6,5%
Asiática	1,2% a 2%
Caucasiana	3,6% a 6,5%
Grega	6,0%
Húngara	1,9%
Norte da Europa	1% a 2%

Utilização pós-operatória em crianças

Na literatura publicada há relatos de casos em que o tramadol administrado a crianças, no pós-operatório de uma amigdalectomia e/ou adenoidectomia para a apneia obstrutiva do sono, levou a efeitos adversos raros, mas potencialmente fatais. Devem ser tomadas precauções extremas quando o tramadol é administrado a crianças para o alívio da dor pós-operatória, sendo necessária uma monitorização cuidadosa para a deteção de sintomas de toxicidade opioide, incluindo depressão respiratória.

Crianças com função respiratória comprometida

A utilização do tramadol não é recomendada em crianças cuja função respiratória possa estar comprometida, incluindo distúrbios neuromusculares, condições cardíacas ou respiratórias graves, infecções do trato respiratório superior ou pulmonares, politraumatismo ou procedimentos cirúrgicos extensos. Estes fatores podem agravar os sintomas de toxicidade opioide.

Insuficiência supra-renal

Os analgésicos opioides podem ocasionalmente provocar insuficiência supra-renal reversível requerendo monitorização e terapia de substituição com glucocorticóides. Os sintomas de insuficiência supra-renal aguda ou crónica podem incluir, por ex. dor abdominal intensa, náuseas e vômitos, tensão arterial baixa, fadiga extrema, diminuição do apetite e perda de peso.

Precauções de utilização

Risco derivado da utilização concomitante de medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas

A utilização concomitante de Zaldiar e medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas poderá resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte.

Devido a estes riscos, a prescrição concomitante destes medicamentos sedativos deve reservar-se para doentes cujas opções de tratamento alternativas não são possíveis. Se for tomada uma decisão no sentido de prescrever Zaldiar concomitantemente com medicamentos sedativos, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa de Zaldiar e a duração do tratamento concomitante deve ser a mais curta possível.

Recomenda-se precaução durante a administração concomitantemente com flucloxacilina, devido ao maior risco de acidose metabólica com hiato aniónico aumentado (HAGMA – high anion gap

metabolic acidosis), em particular em doentes com compromisso grave da função renal, sepsia, malnutrição, e outras fontes de deficiência em glutatião (p.e. alcoolismo crónico) ou quando são utilizadas as doses diárias máximas de paracetamol. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa, incluindo a pesquisa de 5-oxoprolina na urina.

Os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. A este respeito, recomenda-se vivamente informar os doentes e os seus cuidadores para estarem atentos a estes sintomas (ver secção 4.5).

Podem desenvolver-se tolerância, dependência psicológica e dependência física, mesmo nas doses terapêuticas e especialmente após utilização prolongada. A necessidade clínica de tratamento analgésico deve ser revista regularmente (ver 4.2). Nos doentes com dependência de opiáceos e com um historial de dependência ou abuso de drogas, o tratamento só deve efetuar-se por um período curto e sob vigilância médica. Zaldiar deve ser usado com precaução em doentes com traumatismo craniano, em doentes predispostos a convulsões, apresentando perturbações biliares, em estado de choque, com alteração da consciência de origem desconhecida, com problemas que afetam o centro respiratório ou a função respiratória ou com aumento da pressão intracraniana.

Em alguns doentes, a sobredosagem de paracetamol pode causar toxicidade hepática.

Mesmo nas doses terapêuticas e no tratamento de curta duração podem ocorrer reações de privação, semelhantes às que ocorrem durante a privação de opiáceos (ver secção 4.8). Quando o doente não necessita mais da terapêutica com tramadol, pode ser aconselhável diminuir a dose gradualmente para prevenir os sintomas de abstinência, principalmente após períodos de tratamento longos. Raramente foram notificados casos de dependência e uso excessivo (ver secção 4.8).

Foi relatado, num estudo, que a utilização de tramadol com enflurano e óxido nitroso durante a anestesia geral, reavivou as memórias do tempo intraoperatório. Até que esteja disponível informação adicional, deve ser evitado o uso de tramadol durante as fases superficiais da anestesia.

Zaldiar contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Está contraindicada a utilização concomitante com:

- Inibidores da MAO não seletivos

Risco de síndrome serotoninérgica: diarreia, taquicardia, hiperidrose, tremor, estado confusional e eventual coma.

- Inibidores seletivos da MAO A

Por extrapolação a partir dos inibidores da MAO não seletivos.

Risco de síndrome serotoninérgica: diarreia, taquicardia, hiperidrose, tremor, estado confusional e eventual coma.

- Inibidores seletivos da MAO B

Sintomas de excitação central semelhantes aos de síndrome serotoninérgica: diarreia, taquicardia, hiperidrose, tremor, estado confusional e eventual coma.

No caso de um tratamento recente com inibidores da MAO, deve observar-se um intervalo de duas semanas antes de se iniciar o tratamento com tramadol.

Não se recomenda a utilização concomitante com:

- Álcool

O álcool aumenta o efeito sedativo dos analgésicos opiáceos.

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

Deve evitar-se o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos que contenham álcool.

- Carbamazepina e outros indutores enzimáticos

Risco de diminuição da eficácia e diminuição da duração do efeito devido à redução das concentrações plasmáticas de tramadol.

- Agonistas/antagonistas dos opiáceos (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)

Diminuição do efeito analgésico através do bloqueio competitivo dos receptores, com risco de ocorrência de síndrome de privação.

Deverá ser tido em consideração o uso concomitante com:

A administração de tramadol pode provocar convulsões e aumentar o potencial convulsivante dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), dos inibidores da recaptação de serotonina-norpinefrina (IRSNs), dos antidepressivos tricíclicos, dos antipsicóticos e de outros fármacos suscetíveis de diminuir o limiar convulsivante (tais como a bupropiona, mirtazapina, tetra-hidrocanabinol).

O uso terapêutico concomitante de tramadol e fármacos serotoninérgicos, tais como, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), dos inibidores da recaptação de serotonina-norpinefrina (IRSNs), inibidores da MAO (ver secção 4.3), antidepressivos tricíclicos e mirtazapina pode causar síndrome serotoninérgica, uma patologia potencialmente fatal (ver secções 4.4. e 4.8).

- Outros derivados opiáceos (incluindo fármacos antitússicos e tratamentos de substituição).

Aumento do risco de depressão respiratória, que poderá ser fatal em casos de sobredosagem.

- Outros depressores do sistema nervoso central, tais como outros derivados dos opiáceos (incluindo fármacos antitússicos e tratamentos de substituição), outros ansiolíticos, hipnóticos, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos sedativos, neurolépticos, fármacos antihipertensores de ação central, talidomida e baclofeno.

Estes medicamentos podem causar agravamento da depressão central. A alteração do estado de vigília pode tornar perigosa a condução de veículos e a utilização de máquinas.

Medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas:

A utilização concomitante de opioides com medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor do SNC aditivo. A dose e a duração da utilização concomitante devem ser limitadas (ver secção 4.4).

- Devido a relatos de aumento do INR, aconselha-se a avaliação periódica do tempo de protrombina quando o Zaldiar é administrado simultaneamente com medicamentos semelhantes à varfarina.
- Num número limitado de estudos, a aplicação do antiemético antagonista dos receptores 5-HT3, ondansetrom, no período pré- e pós-operatório provocou o aumento da necessidade de tramadol em doentes com dor pós-operatória.
- O uso concomitante de flucloxacilina com paracetamol deve ser feito com precaução, dado que a toma conjunta foi associada a acidose metabólica com hiato aniónico aumentado, especialmente em doentes com fatores de risco (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma vez que Zaldiar é uma combinação fixa de substâncias ativas em que está incluído o tramadol, não deve ser utilizado durante a gravidez.

Dados relativos ao paracetamol:

Os estudos em animais são insuficientes para concluir sobre a toxicidade reprodutiva. Uma grande quantidade de dados recolhidos em mulheres grávidas não indica malformações, nem toxicidade feto/neonatal. Estudos epidemiológicos sobre o desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao paracetamol in utero forneceram resultados inconclusivos.

Dados relativos ao tramadol:

Não há evidência suficiente para garantir a segurança do tramadol na mulher grávida. O tramadol administrado antes ou durante o nascimento não afeta a contração uterina. Em recém-nascidos, pode induzir alterações na frequência respiratória que não são clinicamente relevantes. O tratamento de longa duração durante a gravidez pode desencadear sintomas de privação no recém-nascido, após o parto, como consequência da habituação.

Amamentação

Uma vez que Zaldiar é uma combinação fixa de substâncias ativas em que está incluído o tramadol, não deve ser utilizado durante o aleitamento ou, em alternativa, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Zaldiar. A descontinuação da amamentação não é geralmente necessária após uma dose única de Zaldiar.

Dados relativos ao paracetamol:

O paracetamol é excretado no leite materno, mas não em quantidades clinicamente significativas.

Dados relativos ao tramadol:

Aproximadamente 0,1% da dose materna de tramadol é excretado no leite materno. No período pós-parto imediato, uma dose diária oral materna de até 400 mg corresponde a uma quantidade média de tramadol, ingerida pelos lactentes, de 3% da dose materna média ajustada ao peso. Por

este motivo, o tramadol não deve ser usado durante o aleitamento ou, em alternativa, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com tramadol. A descontinuação da amamentação não é geralmente necessária na sequência de uma dose única de tramadol.

Fertilidade

A vigilância pós comercialização não sugere um efeito do tramadol sobre a fertilidade. Estudos realizados em animais não mostraram um efeito do tramadol sobre a fertilidade. Não foi realizado nenhum estudo sobre a fertilidade com a associação tramadol e paracetamol.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O tramadol pode causar sonolência ou tonturas, que podem aumentar pela ingestão de álcool ou outros depressores do SNC. Se se sentir afetado, o doente não deve conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente referidos durante os ensaios clínicos, realizados com a associação de paracetamol/tramadol, foram náuseas, tonturas e sonolência, observados em mais de 10 % dos doentes.

As frequências são definidas como:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

Frequentes: $\geq 1/100, < 1/10$

Pouco frequentes: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Raros: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Muito raros: $< 1/10.000$

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Cardiopatias:

- Pouco frequentes: palpitações, taquicardia, arritmia.

Afeções oculares:

- Raros: visão turva, miose, midríase.

Afeções do ouvido e do labirinto:

- Poucos frequentes: acufenos.

Doenças gastrointestinais:

- Muito frequentes: náuseas

- Frequentes: vômitos, obstipação, boca seca, diarreia, dor abdominal, dispepsia, flatulência

- Pouco frequentes: disfagia, melenas.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Pouco frequentes: arrepios, dor no peito.

Exames complementares de diagnóstico:

- Pouco frequentes: aumento das transaminases.

Doenças do metabolismo e da nutrição:

- Desconhecido: hipoglicémia.

Doenças do sistema nervoso:

- Muito frequentes: tonturas, sonolência
- Frequentes: cefaleias, tremor
- Pouco frequentes: contrações musculares involuntárias, parestesias, amnésia
- Raros: ataxia, convulsões, síncope, perturbações na fala.

Perturbações do foro psiquiátrico:

- Frequentes: estado confusional, alterações do humor, ansiedade, nervosismo, humor eufórico, perturbações do sono
- Pouco frequentes: depressão, alucinações, pesadelos
- Raros: delírio, dependência do fármaco.

Vigilância pós-comercialização:

- Muito raros: abuso.

Doenças renais e urinárias:

- Pouco frequentes: albuminúria, alterações na micção (disúria e retenção urinária).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

- Pouco frequentes: dispneia.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

- Frequentes: hiperidrose, prurido
- Pouco frequentes: reações cutâneas (p.ex., erupções cutâneas, urticária).

Vasculopatias

- Pouco frequentes: hipertensão, afrontamentos.

Embora não tendo sido observados durante os ensaios clínicos, não podem ser excluídos os seguintes efeitos secundários, associados ao uso isolado de tramadol e paracetamol:

Tramadol

- Hipotensão postural, bradicardia, colapso (tramadol).
- A vigilância pós-comercialização do tramadol revelou alterações raras da ação da varfarina, incluindo aumento do tempo de protrombina.
- Casos raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$): reações alérgicas com sintomas respiratórios (p.ex: dispneia, broncospasmo, sibilo, edema angioneurótico) e anafilaxia.
- Casos raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$): alterações no apetite, fraqueza motora, e depressão respiratória.
- Após a administração de tramadol podem ocorrer efeitos secundários psíquicos que variam individualmente na intensidade e natureza (dependendo da personalidade do doente e duração da medicação). Estes incluem alterações no humor (geralmente humor eufórico, ocasionalmente

disforia), alterações na atividade (geralmente supressão, ocasionalmente aumento) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (p.ex. distúrbios da percepção do comportamento de decisão).

- Doenças do sistema nervoso: Desconhecido: Síndrome serotoninérgica
- Foi relatado um caso de agravamento de asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.
- Sintomas do síndrome de privação do medicamento, semelhantes às que ocorrem durante a privação de opiáceos, podem manifestar-se da seguinte forma: agitação, ansiedade, nervosismo, insónia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais. Outros sintomas que foram observados muito raramente com a suspensão abrupta do cloridrato de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, acufenos, e sintomas invulgares do SNC.
- Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: Desconhecido: soluços.

Paracetamol

- As reações adversas do paracetamol são raras, no entanto, pode ocorrer hipersensibilidade incluindo erupções cutâneas. Têm sido reportadas discrasias sanguíneas, incluindo trombocitopenia e agranulocitose, mas que não foram necessariamente relacionadas com o paracetamol.
- Vários relatos sugerem que o paracetamol pode produzir hipoprotrombinemia quando administrado com substâncias análogas à varfarina. Noutros estudos, não se observaram alterações do tempo de protrombina.
- Foram notificados casos muito raros de reações cutâneas graves.
- Doenças do metabolismo e da nutrição: casos de acidose piroglutâmica foram reportados com uma frequência desconhecida, quando o paracetamol é utilizado isoladamente ou concomitantemente com a flucloxacilina, especialmente em doentes com fatores de risco ou em tratamento prolongado (ver secções 4.4 e 4.5).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel.: +351 21 798 73 73
Linha do medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Zaldiar é uma associação fixa de substâncias ativas. No caso de uma sobredosagem, os sintomas podem incluir os sinais e os sintomas de toxicidade do tramadol ou do paracetamol ou de ambas as substâncias ativas.

Sintomas de sobredosagem com tramadol:

Em princípio, na intoxicação com tramadol, são de esperar sintomas semelhantes aos de outros analgésicos de ação central (opioides). Estes, incluem em particular, miose, vômitos, colapso cardiovascular, perturbações da consciência incluindo coma, convulsões e depressão respiratória que poderá originar uma paragem respiratória.

Também foi notificada síndrome serotoninérgica.

Sintomas de sobredosagem com paracetamol:

Uma sobredosagem é particularmente preocupante, especialmente em crianças. Nas primeiras 24 horas, os sintomas de uma sobredosagem com paracetamol, são palidez, náuseas, vômitos, anorexia e dor abdominal. As lesões hepáticas podem aparecer 12 ou 48 horas após a ingestão. Podem ocorrer alterações do metabolismo da glucose e acidose metabólica. Em caso de envenenamento grave, a insuficiência hepática pode conduzir a encefalopatia, coma e morte. Pode-se desenvolver insuficiência renal aguda com necrose tubular aguda, mesmo na ausência de lesões hepáticas graves. Foram descritas arritmias cardíacas e pancreatite.

Doses de paracetamol entre 7,5 g e 10 g ou mais altas, no adulto, podem causar dano hepático. Considera-se que quantidades excessivas de um metabolito tóxico se fixam irreversivelmente no tecido hepático (ao contrário do que normalmente acontece quando são ingeridas quantidades normais de paracetamol que são adequadamente destoxicificadas pela glutationa).

Tratamento de emergência:

- Transferência imediata para uma unidade especializada.
- Manutenção das funções respiratória e circulatória.
- Antes do início do tratamento, deverá ser colhida uma amostra de sangue, o mais rapidamente possível após a sobredosagem, com vista à determinação das concentrações plasmáticas de paracetamol e tramadol e para efeitos de realização de provas hepáticas.
- As provas hepáticas devem ser efetuadas no início (da sobredosagem) e repetidas em intervalos de 24 horas. Observa-se geralmente um aumento das enzimas hepáticas (ASAT, ALAT), que normaliza ao fim de uma ou duas semanas.
- Deverá efetuar-se um esvaziamento do estômago através da indução do vômito por irritação (quando o doente está consciente) ou lavagem gástrica.
- Devem ser instituídas medidas de suporte tais como desobstrução das vias aéreas e manutenção da função cardiovascular; deve utilizar-se a naloxona para reverter a depressão respiratória; as crises convulsivas devem ser controladas com diazepam.
- O tramadol é eliminado do sangue numa proporção mínima por hemodiálise ou hemofiltração. Por isso o tratamento da intoxicação aguda por Zaldiar através de hemodiálise ou hemofiltração não é aconselhado para a desintoxicação.

O tratamento imediato da sobredosagem de paracetamol é essencial. Mesmo na ausência de sintomas iniciais significativos, os doentes devem ser enviados urgentemente para o hospital para cuidados médicos imediatos. Se um adulto ou adolescente tiver ingerido cerca de 7,5 g ou mais de paracetamol, ou se uma criança tiver ingerido ≥ 150 mg/kg de paracetamol, nas 4 horas precedentes, deve ser efetuada lavagem gástrica. As concentrações de paracetamol no sangue devem ser avaliadas 4 horas após a sobredosagem, de forma a poder prever-se o risco de lesão hepática (via nomograma da sobredosagem com paracetamol). A administração de metionina por via oral, ou de N-acetilcisteína (NAC) por via intravenosa, que pode ter um efeito benéfico nas 48 horas após a sobredosagem, pode ser necessária. A administração intravenosa de NAC é mais benéfica quando iniciada dentro das 8 horas após a ingestão da dose excessiva. Contudo, a NAC

ainda deve ser administrada se o intervalo após a sobredosagem for superior a 8 horas, e continuada para um curso completo de tratamento. O tratamento com NAC deve ser iniciado imediatamente quando se suspeita de uma sobredosagem massiva. Devem estar disponíveis os meios gerais de suporte.

Independentemente da quantidade de paracetamol ingerida, o antídoto para o paracetamol, a NAC, deve ser administrada o mais rapidamente possível, por via oral ou intravenosa, se possível nas 8 horas após a sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.12 - Sistema Nervoso central. Analgésicos estupefacientes.
Código ATC: N02AJ13

ANALGÉSICOS

O tramadol é um analgésico opiáceo que atua no sistema nervoso central. O tramadol é um agonista puro não seletivo dos receptores opiáceos μ , δ e κ , com maior afinidade para os receptores μ . Outros mecanismos que contribuem para o seu efeito analgésico são a inibição da recaptação neuronal da noradrenalina e aumento da liberação da serotonina. O tramadol possui um efeito antitússico. Ao contrário da morfina, uma alargada gama de doses analgésicas de tramadol não produzem um efeito depressor do aparelho respiratório. De modo semelhante, a motilidade gastrointestinal não é afetada. Os efeitos cardiovasculares são geralmente leves. Considera-se que a potência do tramadol é de um décimo a um sexto da potência da morfina.

O mecanismo exato das propriedades analgésicas do paracetamol não é conhecido e pode envolver efeitos a nível central e periférico.

Zaldiar está posicionado como analgésico de grau II pela OMS e deve ser utilizado em conformidade por indicação médica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O tramadol é administrado na forma racémica, sendo possível detetar na circulação sanguínea as formas [-] e [+] do tramadol e o seu metabolito M1. Embora o tramadol seja rapidamente absorvido após a administração, a sua absorção é mais lenta (e a sua semivida mais longa) do que a do paracetamol.

Após uma dose oral única de um comprimido de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), obtém-se concentrações plasmáticas máximas de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] e de 4,2 μ g/ml (paracetamol), respetivamente, após 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] e 0,9 h (paracetamol). As semividas de eliminação $t_{1/2}$ são, em média, de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] e de 2,5 h (paracetamol).

Durante os estudos farmacocinéticos realizados em voluntários saudáveis, após administração oral de Zaldiar em doses únicas e repetidas, não se observaram alterações significativas nos parâmetros

cinéticos obtidos para cada uma das substâncias ativas em comparação com os parâmetros das substâncias ativas quando usadas isoladamente.

Absorção:

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

Após a administração de Zaldir, a absorção oral de paracetamol é rápida e quase completa, ocorrendo sobretudo a nível do intestino delgado. As concentrações plasmáticas máximas de paracetamol são alcançadas ao fim de 1 hora e não são modificadas pela administração concomitante de tramadol.

A administração oral de Zaldir com alimentos não tem qualquer efeito significativo sobre as concentrações plasmáticas ou sobre a extensão de absorção quer do tramadol quer do paracetamol; consequentemente, Zaldir pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição:

O tramadol tem uma grande afinidade para os tecidos ($V_d, \beta = 203 \pm 40 \text{ l}$). A sua ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 20%.

O paracetamol parece ser largamente distribuído à maior parte dos tecidos do corpo, com exceção do tecido adiposo. O seu volume aparente de distribuição é de cerca de 0,9 l/kg. Uma pequena porção (~20%) de paracetamol liga-se às proteínas plasmáticas.

Metabolismo:

O tramadol é extensamente metabolizado após administração oral. Cerca de 30% da dose é excretada na urina sob a forma inalterada, enquanto que 60% da dose é excretada na forma de metabolitos.

O tramadol é metabolizado por O-desmetilação (catalizada pela enzima CYP2D6) no metabolito M1, e através de N-desmetilação (catalizada pelo CYP3A) no metabolito M2. O M1 é posteriormente metabolizado por N-desmetilação e por conjugação com o ácido glucorónico. A semivida de eliminação plasmática do M1 é de 7 horas. O metabolito M1 tem propriedades analgésicas e é mais potente que o fármaco original. As concentrações plasmáticas de M1 são várias vezes mais baixas que as do tramadol e não é provável que o efeito clínico seja alterado com doses múltiplas.

O paracetamol é principalmente metabolizado no fígado através de duas das mais importantes vias hepáticas: glucuronidação e sulfatação. Esta última via pode ser rapidamente saturada com doses superiores às doses terapêuticas. Uma pequena fração (menos de 4%) é metabolizada pelo citocromo P450 num composto intermédio ativo (N-acetil-benzoquinoneimina) o qual, nas condições normais de utilização, é rapidamente inativado pela glutationa reduzida e excretado na urina após conjugação com a cisteína e o ácido mercaptúrico. Contudo, em caso de excessiva sobredosagem, a quantidade deste metabolito tóxico encontra-se aumentada.

Eliminação:

O tramadol e os seus metabolitos são excretados principalmente por via renal. A semivida de eliminação do paracetamol é de cerca de 2 a 3 horas, nos adultos, sendo mais curta nas crianças e

ligeiramente mais longa nos recém-nascidos e doentes cirróticos. O paracetamol é principalmente excretado pela formação dose-dependente de derivados glucuro- e sulfoconjugados. Menos de 9% do paracetamol é excretado inalterado na urina. Na insuficiência renal, a semivida de ambos os compostos encontra-se prolongada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem estudos convencionais usando os padrões atualmente aceites para avaliação de toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Não foram realizados estudos pré-clínicos específicos com a associação fixa (tramadol e paracetamol), com vista a avaliar os seus efeitos carcinogénicos ou mutagénicos ou os seus efeitos na fertilidade.

Em descendentes de ratos tratados com a combinação tramadol/paracetamol administrada por via oral, não foi observado nenhum efeito teratogénico que possa ser atribuído ao tratamento.

A associação tramadol/paracetamol revelou ser embriotóxica e fetotóxica no rato numa dose maternotóxica (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), isto é, 8,3 vezes a dose terapêutica máxima para o homem. Não se observou qualquer efeito teratogénico com esta dose. A toxicidade embrionária e fetal resultou numa diminuição do peso dos fetos e num aumento das costelas supranumerárias. Doses mais baixas, que deram origem a um efeito maternotóxico menos grave (10/87 e 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), não provocaram efeitos tóxicos a nível do embrião ou do feto.

Os resultados dos testes padrão de mutagenicidade não revelaram qualquer potencial risco de genotoxicidade do tramadol para o homem.

Os resultados dos estudos de carcinogenicidade não sugerem um potencial risco do tramadol para o homem.

Estudos em animais com altas doses de tramadol revelaram efeitos no desenvolvimento dos órgãos, ossificação e mortalidade neonatal associada a maternotoxicidade. A fertilidade reprodutiva e desenvolvimento da descendência não foram afetadas. O tramadol atravessa a placenta. A fertilidade dos machos e das fêmeas não foi afetada.

Extensas investigações mostraram não existir evidência relevante de risco de genotoxicidade do paracetamol em doses terapêuticas (i.e., não-tóxicas).

Estudos a longo termo em ratos e ratinhos não revelaram evidência de efeitos tumorigénicos relevantes em doses de paracetamol não hepatotóxicas.

Estudos em animais e a extensa experiência no homem não mostraram evidência de toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:
celulose em pó
amido pré-gelificado
carboximetilamido sódico (Tipo A)
amido de milho
estearato de magnésio

Revestimento:
hipromelose
lactose mono-hidratada
dióxido de titânio (E171)
macrogol 6000
óxido de ferro amarelo (E172)
propilenoglicol
talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos em blisters de PVC-papel/PET/alumínio.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Zaldiar são acondicionados em blisters de PVC-papel/PET/alumínio.

Embalagens com 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Grünenthal, S.A.
Alameda Fernão Lopes, n.º 12 - 8.º A
1495-190 Algés - Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5983085 – 2 comprimidos revestidos por película, 37,5 mg + 325 mg, blister de PVC-papel/PET/alumínio

N.º de registo: 5319785 – 10 comprimidos revestidos por película, 37,5 mg + 325 mg, blister de PVC-papel/PET/alumínio

N.º de registo: 5319884 – 20 comprimidos revestidos por película, 37,5 mg + 325 mg, blister de PVC-papel/PET/alumínio

N.º de registo: 5359484 – 30 comprimidos revestidos por película, 37,5 mg + 325 mg, blister de PVC-papel/PET/alumínio

N.º de registo: 5359583 – 40 comprimidos revestidos por película, 37,5 mg + 325 mg, blister de PVC-papel/PET/alumínio

N.º de registo: 5359682 – 60 comprimidos revestidos por película, 37,5 mg + 325 mg, blister de PVC-papel/PET/alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de janeiro de 2005

Data da última renovação: 04 de setembro de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO