

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zilpen 37,5 mg / 325 mg comprimidos  
Zilpen 75 mg / 650 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém:

Zilpen 37,5 mg / 325 mg comprimidos: Cada comprimido contém 37,5 mg de cloridrato de tramadol e 325 mg de paracetamol.

Zilpen 75 mg / 650 mg comprimidos: Cada comprimido contém 75 mg de cloridrato de tramadol e 650 mg de paracetamol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

Comprimidos brancos, alongados e ranhurados.

A ranhura na dosagem de 37,5 mg / 325 mg destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição, e não para dividir em doses iguais. Na dosagem de 75 mg / 650 mg, o comprimido pode ser dividido em doses iguais.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

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

O uso de Zilpen 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:

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

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

A dose deve ser ajustada individualmente de acordo com a intensidade da dor e a resposta do doente.

Recomenda-se uma dose inicial de dois comprimidos de Zilpen 37,5 mg / 325 mg ou um comprimido de Zilpen 75 mg / 650 mg. Se necessário, podem ser tomadas doses adicionais, não ultrapassando 8 comprimidos de Zilpen 37,5 mg / 325 mg ou 4 comprimidos de Zilpen 75 mg / 650 mg (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.

Tramadol / Paracetamol 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 Tramadol / Paracetamol, 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 Tramadol / Paracetamol não foram estabelecidas em crianças com menos de 12 anos de idade. Portanto, não se recomenda o tratamento nesta população de doentes.

#### Doentes Idosos

Podem ser utilizadas as doses usuais, embora seja de assinalar que em voluntários com mais de 75 anos a semivida de eliminação do tramadol aumentou 17% após administração oral. Em indivíduos com mais de 75 anos de idade, recomenda-se que o intervalo mínimo entre as tomas não seja inferior a 6 horas, devido à presença do tramadol.

#### Insuficiência renal:

Devido à presença de tramadol, não se recomenda a utilização de Tramadol/Paracetamol em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 10 ml/min). Em casos de insuficiência renal moderada (depuração da creatinina entre 10 e 30 ml/min), o intervalo entre as tomas deverá ser aumentado para 12 horas. Como o tramadol é removido muito lentamente por hemodiálise ou por hemofiltração, a administração após a diálise para manter a analgesia não é normalmente necessária.

#### Insuficiência hepática

Em doentes com disfunção hepática grave não se deve utilizar Tramadol/Paracetamol (ver secção 4.3). Em caso de insuficiência hepática moderada deve ser cuidadosamente considerado o prolongamento do intervalo entre as doses (ver secção 4.4).

#### Modo de administração:

##### Administração oral.

Os comprimidos devem ser engolidos com uma quantidade suficiente de líquido. A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição. Para a

dosagem de 75 mg/ 650 mg, a ranhura destina-se também a dividir o comprimido em metades iguais, caso metade da dose seja necessária.

#### 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;
- Paracetamol / Tramadol não deve ser administrado a doentes em tratamento concomitante com inibidores da Monoamino Oxidase (MAO) ou dentro das duas semanas após paragem do tratamento (ver secção 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação)
- Disfunção hepática grave;
- Epilepsia não controlada por tratamento (ver secção 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 Tramadol / Paracetamol 37,5 mg / 325 mg ou 4 comprimidos de Tramadol / Paracetamol 75 mg / 650 mg 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 Tramadol / Paracetamol.
- Em doentes com disfunção hepática grave não se deve utilizar Tramadol / Paracetamol (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.
- Tramadol / Paracetamol 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 recaptção de serotonina, antidepressores 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 Tramadol / Paracetamol, 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 opióides agonistas-antagonistas (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

#### 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, infeções do trato respiratório superior ou pulmonares, politraumatismo ou procedimentos cirúrgicos extensos. Estes fatores podem agravar os sintomas de toxicidade opioide.

#### Precauções de utilização:

Pode desenvolver-se tolerância, dependência psicológica e dependência física, 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. O Tramadol/Paracetamol 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 podem ocorrer reações de privação, semelhantes às que ocorrem durante a privação de opiáceos (ver secção 4.8). Os sintomas de privação podem ser evitados pela redução gradual durante a suspensão, principalmente após períodos de tratamento longos. Raramente foram notificados casos de dependência e uso excessivo (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.

Foi relatado, num estudo, que a utilização de tramadol com enflurano e óxido nítrico 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.

A utilização concomitante de Zilpen e medicamentos sedativos como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos a prescrição concomitante com estes medicamentos sedativos deve estar reservada a doentes para os quais as opções alternativas de tratamento não são possíveis. Caso seja tomada a decisão de prescrever Zilpen concomitantemente com medicamentos sedativos, deve ser usada a mais baixa dose eficaz e a duração do tratamento deve ser tão curta quanto possível.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. É fortemente recomendado que os doentes e os seus cuidadores sejam informados destes sintomas (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.

**Insuficiência suprarrenal**

Os analgésicos opioides podem provocar ocasionalmente insuficiência suprarrenal reversível que exige monitorização e terapêutica de substituição de glucocorticoides. Os sintomas de insuficiência suprarrenal aguda ou crónica podem incluir, por exemplo, dor abdominal intensa, náuseas e vômitos, pressão arterial baixa, fadiga extrema, diminuição do apetite e perda de peso.

**Zilpen contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, e 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, sudorese, tremor, confusão e eventual coma.

- Inibidores seletivos da MAO A

Por extrapolação a partir dos inibidores da MAO não seletivos.

Risco de síndrome serotoninérgica: diarreia, taquicardia, sudorese, tremor, confusão e eventual coma.

- Inibidores seletivos da MAO B

Sintomas de excitação central semelhantes aos de síndrome serotoninérgica: diarreia, taquicardia, sudorese, tremor, confusão 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 recetores, com risco de ocorrência de síndrome de privação.

Deverá ser tido em consideração o uso concomitante com:

Foram relatados casos isolados de síndrome serotoninérgica, numa relação temporal entre o uso terapêutico de tramadol e de outros medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) e triptanos. Sinais da síndrome serotoninérgica são, por exemplo, confusão, agitação, febre, sudorese, ataxia, hiper-reflexia, mioclonia e diarreia.

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

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

- Medicamentos sedativos como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados

A utilização concomitante de opioides com medicamentos sedativos como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados aumenta o risco de sedação,

depressão respiratória, coma e morte devido aos efeitos depressivos aditivos sobre o SNC. A dose e a duração da utilização concomitante devem ser limitados (ver secção 4.4).

- Outros depressores do sistema nervoso central, tais como outros derivados dos opiáceos (incluindo fármacos antitússicos e tratamentos de substituição), barbitúricos, benzodiazepinas, outros ansiolíticos, hipnóticos, antidepressores sedativos, anti-histamínicos sedativos, neuroléticos, 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.

- Devido a relatos de aumento do INR, aconselha-se a avaliação periódica do tempo de protrombina quando o Tramadol / Paracetamol é administrado simultaneamente com medicamentos semelhantes à varfarina.

- Outros medicamentos conhecidos por inibirem o CYP3A4, como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-desmetilação) e, provavelmente, o metabolismo do metabolito ativo O-desmetilado. A importância clínica desta interação ainda não foi estudada.

Medicamentos que reduzem o limiar convulsivo, como bupropiona, antidepressores inibidores da recaptção de serotonina, antidepressores tricíclicos e neurolépticos. A utilização concomitante de tramadol com estes fármacos pode aumentar o risco de convulsões. A velocidade de absorção do paracetamol pode ser aumentada pela metoclopramida ou domperidona. A absorção pode ser reduzida pela colestiramina.

- Num número limitado de estudos, a aplicação do antiemético antagonista dos recetores 5-HT<sub>3</sub>, ondansetrom, no período pré- e pós-operatório provocou o aumento da necessidade de tramadol em doentes com dor pós-operatória.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

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

- Informações relativas ao paracetamol:

Resultados de estudos epidemiológicos durante a gravidez humana, não revelaram quaisquer efeitos nocivos do paracetamol quando utilizado nas doses recomendadas. Uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas indica a ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. Os estudos epidemiológicos sobre o desenvolvimento neurológico de crianças expostas ao paracetamol no útero não apresentaram resultados conclusivos. Quando clinicamente necessário, o paracetamol pode ser tomado durante a gravidez, contudo, deve ser administrado na dose efetiva mais baixa durante o menor período de tempo e frequência possíveis.

- Informações relativas ao tramadol:

O tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez pois 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

cl 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

Como Tramadol / Paracetamol é uma combinação fixa de substâncias ativas em que está incluído o tramadol, não deve ser tomado durante a amamentação.

##### - Informações relativas ao paracetamol:

O paracetamol é excretado no leite materno em quantidades sem significado clínico. A bibliografia publicada, não contraindica a amamentação por mulheres que estejam a tomar medicamentos que contenham apenas paracetamol.

##### - Informações relativas ao tramadol:

Aproximadamente 0,1% da dose materna de tramadol é excretada no leite materno. No período pós-parto imediato, uma dose diária oral materna de até 400 mg corresponde a uma quantidade média de tramadol, ingerido por lactentes, de 3% da dose materna ajustada ao peso. Por este motivo, o tramadol não deve ser utilizado 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.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O tramadol pode causar sonolência ou tonturas, que pode aumentar pela ingestão de álcool ou outro depressor 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.

##### Doenças do metabolismo e da nutrição:

Desconhecido: hipoglicemia.

##### Perturbações do foro psiquiátrico:

- Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): confusão, alterações do humor (ansiedade, nervosismo, euforia), perturbações do sono
- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): depressão, alucinações, pesadelos, amnésia
- Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): dependência do fármaco

##### Vigilância pós-comercialização

- Muito raros ( $< 1/10.000$ ): abuso.

##### Doenças do sistema nervoso:

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ): tonturas, sonolência
- Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): cefaleias, tremor



- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): contrações musculares involuntárias, parestesias, acufenos
- Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ): ataxia, convulsões, síncope

Afeções oculares:

- Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): visão turva

Cardiopatias:

- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): hipertensão, palpitações, taquicardia, arritmia

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

- Pouco frequentes ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ): dispneia

Doenças gastrointestinais:

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ): náuseas
- Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): vômitos, obstipação, xerostomia, diarreia, dor abdominal, dispepsia, flatulência
- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): disfagia, melenas

Afeções hepatobiliares:

- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): aumento das transaminases hepáticas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

- Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): sudação, prurido
- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $1/100$ ): reações cutâneas (por exemplo, erupções cutâneas, urticária)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

- Frequência desconhecida: Soluções

Doenças renais e urinárias:

- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): albuminúria, alterações na micção (disúria e retenção urinária)

Perturbações em geral:

- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): arrepios, afrontamentos, dor torácica. 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 ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): reações alérgicas com sintomas respiratórios (ex: dispneia, broncospasmo, sibilos, edema angioneurótico) e anafilaxia;
- Casos raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): 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 euforia, ocasionalmente disforia), alterações na atividade (geralmente supressão, ocasionalmente aumento) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex. distúrbios de perceção do comportamento de decisão).

- Foi relatado agravamento de asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.
- Sintomas de reações de privação, 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 involuntários do SNC.

#### 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 de forma causal 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.

#### 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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Tramadol / Paracetamol 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.

#### Sintomas de sobredosagem com paracetamol:

Uma sobredosagem é particularmente preocupante em crianças. Nas primeiras 24 horas, os sintomas de uma sobredosagem de 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 fixam-se irreversivelmente no tecido hepático (ao contrário da destoxificação adequada pela glutatona, que normalmente acontece quando são ingeridas quantidades normais de paracetamol).

Tratamento de emergência:

- transferência imediata para uma unidade especializada;
- manutenção das funções respiratórias e circulatórias;
- 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 podem 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 Tramadol / Paracetamol 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 pós sobredosagem, pode ser necessária. A administração de intravenosa de NAC é mais benéfica quando iniciada nas primeiras 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 primeiras 8 horas após a sobredosagem.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.12 - Sistema Nervoso central. Analgésicos estupefacientes, código ATC: N02AX52

#### Analgésicos

O tramadol é um analgésico opiáceo que atua no sistema nervoso central. O tramadol é um agonista puro não seletivo dos recetores opiáceos  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , com maior afinidade para os recetores  $\mu$ . Outros mecanismos que contribuem para o seu efeito analgésico são a inibição da recaptação neuronal da noradrenalina e aumento da libertação da serotonina.

O tramadol possui um efeito antitússico. Ao contrário da morfina, uma gama alargada 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 ligeiros. 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.

Tramadol / Paracetamol 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), obtêm-se concentrações plasmáticas máximas de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] e de 4,2  $\mu$ 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 sãos, após administração oral de Tramadol / Paracetamol 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 rápido 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 Tramadol / Paracetamol, 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 Tramadol / Paracetamol com alimentos não tem qualquer efeito significativo sobre as concentrações plasmáticas ou sobre a extensão de absorção quer do tramadol quer do paracetamol; conseqüentemente, Tramadol / Paracetamol pode ser administrado com ou sem alimentos.

#### Distribuição:

O tramadol tem uma grande afinidade para os tecidos ( $V_d, \beta = 203 \pm 40$  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 aparente volume de distribuição é de cerca de 0,9 l/kg. Uma pequena porção (~20%) de paracetamol liga-se às proteínas plasmáticas.

#### Biotransformação:

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 glucurónico. 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. A inibição de um ou de ambos os tipos das isoenzimas CYP3A4 e CYP2D6 envolvidas na biotransformação do tramadol pode afetar a concentração plasmática do tramadol ou do seu metabolito ativo.

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 destoxificado pela glutatona 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 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. Não foi observado nenhum efeito na fertilidade após administração oral de tramadol em doses até 50 mg/kg nos ratos machos e até 75 mg/kg nos ratos fêmeas.

Extensas investigações mostraram não existir evidência de risco relevante de genotoxicidade do paracetamol em doses terapêutica (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.

Não estão disponíveis dados pré-clínicos resultantes de estudos convencionais, que utilizem as normas atualmente aceites, de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento (dados relativos ao paracetamol).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, carboximetilamido sódico (tipo A) e amido de milho pré-gelificado.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 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 Zilpen são acondicionados em fitas termossoldadas de alumínio polietileno ou em blisters alumínio/PVC-PVDC.

Zilpen 37,5 mg / 325 mg comprimidos: embalagens com 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100 comprimidos

Zilpen 75 mg / 650 mg comprimidos: 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

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais (ou devolvido à farmácia).

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tecnimede – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande nº 2, Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

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

Nº de registo: 5456009 – 20 comprimidos, 325 mg + 37,5 mg, blister de alumínio/PVC-PVDC

Nº de registo: 5455977 – 20 comprimidos, 325 mg + 37,5 mg, fita termossoldada de alumínio polietileno

Nº de registo: 5456025 – 20 comprimidos, 650 mg + 75 mg, blister de alumínio/PVC-PVDC

Nº de registo: 5456017 – 20 comprimidos, 650 mg + 75 mg, fita termossoldada de alumínio polietileno

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

|                                       |
|---------------------------------------|
| APROVADO EM<br>05-08-2021<br>INFARMED |
|---------------------------------------|

Data da primeira autorização: 21.08.2012.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO