

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 – NOME DO MEDICAMENTO

Paxilfar 100 mg comprimidos.

2 - COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 100 mg de cloridrato de tramadol.

Excipiente com efeito conhecido:

Paxilfar 100 mg comprimidos contém 98.5 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 - FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos de faces abauladas, com ranhura de um dos lados e a inscrição "Tecnifar" no outro.

4 - INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. - Indicações Terapêuticas

O Paxilfar é um analgésico potente que está indicado no tratamento da dor moderada a grave de carácter agudo e crónico em situações como: tumores, estados pós-operatórios, traumatismos e fraturas, inflamações, problemas circulatórios e enfarte do miocárdio.

O Paxilfar pode também ser utilizado em doentes idosos e em doentes com dificuldades respiratórias, pelo facto de o cloridrato de tramadol não deprimir o centro respiratório.

4.2. - Posologia e modo de administração

A posologia deve ser adaptada à intensidade da dor e à sensibilidade do doente. Deve geralmente ser escolhida a dose analgésica eficaz mais baixa.

A via oral é a via de administração mais aconselhável para situações menos graves, para utilizações ocasionais ou para tratamento combinado com a via intramuscular.

Salvo indicação médica em contrário, deve adotar-se a seguinte posologia:

Adultos e adolescentes com mais de 14 anos:

Via oral: 1 comprimido (100 mg) com um pouco de água, independentemente das refeições; a repetir, se necessário, sendo a posologia média de 150 mg/dia.

As doses unitárias orais podem ser repetidas a intervalos mínimos de 60 minutos, até uma dose máxima de 400 mg por dia.

As referidas indicações posológicas gerais permitirão ao médico estabelecer os regimes combinados de tratamento, por via intramuscular e por via oral ou rectal, quando o entender conveniente.

Crianças:

A utilização de Paxilfar em crianças com menos de 14 anos não é recomendada, pelo facto de não haver ainda experiência suficiente sobre o seu uso em pediatria.

Doentes idosos:

Em doentes idosos até 75 anos, sem insuficiência hepática ou renal clinicamente estabelecida, não é habitualmente necessário qualquer ajuste posológico. Em doentes com mais de 75 anos o tempo de eliminação pode estar aumentado. Deste modo, se necessário, os intervalos entre as doses devem ser prolongados em função das necessidades do doente.

Doentes com insuficiência renal/diálise ou disfunção hepática:

Em doentes com insuficiência renal e/ou hepática, a eliminação do tramadol encontra-se prolongada. Nestes doentes, o prolongamento do intervalo entre as doses deve ser criteriosamente considerado em função das necessidades do doente.

Duração do tratamento:

À semelhança de todos os analgésicos potentes, o risco de habituação não pode ser totalmente excluído quando o Paxilfar for administrado durante um longo período de tempo. O médico deve, portanto, estabelecer a duração do tratamento, assim como eventualmente introduzir interrupções ao longo do período de administração do fármaco.

4.3. - Contraindicações

O Paxilfar não deve ser utilizado em:

- doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- casos de intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opiáceos ou fármacos psicotrópicos;
- doentes em terapêutica com inibidores da monoaminoxidase (inibidores da MAO) ou que interromperam a terapêutica há menos de 14 dias (ver secção 4.5);
- tratamento do síndrome de privação aos narcóticos.

4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes tratados com Paxilfar não devem ingerir bebidas alcoólicas, nem conduzir veículos ou trabalhar com máquinas, pelo facto de o tramadol poder diminuir a

capacidade de reação. Os doentes em ambulatório devem dar particular atenção a estas precauções, considerando o potencial efeito sedativo do tramadol.

Em doentes com disfunção hepática ou renal, a dose deve ser ajustada periodicamente, com base nos achados laboratoriais e de acordo com o grau de disfunção.

Em doentes hipertensos, o Paxilfar pode provocar uma ligeira quebra na tensão arterial. O Paxilfar não deprime a respiração, não se prevendo risco na sua utilização em doentes com insuficiência respiratória crónica, ressaltando em doentes suscetíveis à substância ativa. Adicionalmente, a ausência de efeitos sobre a motilidade intestinal, a função renal, a excreção de eletrólitos e o aparelho cardiovascular, permitem que se possa utilizar sem riscos o Paxilfar em múltiplas situações em que o uso de analgésicos narcóticos poderia ser perigoso.

. Podem desenvolver-se tolerância, dependência física e psicológica, especialmente após utilização prolongada. Em doentes com tendência para abuso de medicamentos ou dependência, o tratamento com tramadol deve ser restrito a períodos curtos e deve decorrer sob estrita vigilância médica.

O Paxilfar deve ser usado com precaução nos doentes com sensibilidade aos opiáceos. Como analgésico o tramadol deve ser usado com precaução em doentes opiáceo-dependentes, doentes com traumatismo craniano, choque, nível reduzido de consciência de origem incerta, perturbações do centro ou função respiratória, aumento da pressão intracraniana.

O tramadol não é adequado para o tratamento da síndrome de privação aos opiáceos. Apesar de ser um agonista dos opiáceos o tramadol não suprime os sintomas de privação da morfina.

Foram relatados casos de convulsões em doentes em tratamento com tramadol nas doses recomendadas. Este risco pode estar aumentado quando as doses de tramadol excedem a dose máxima diária (400 mg). O tramadol pode aumentar o risco de convulsões em doentes em tratamento com outra medicação que baixe o limiar convulsivo. Os doentes com epilepsia ou suscetíveis a convulsões só devem ser tratados com tramadol depois de ponderados os benefícios em função dos possíveis riscos. Situações clínicas de abdómen agudo bem como situações de mixedema, hipotireoidismo e hipoadrenalismo carecem de atenção, podendo ser necessária uma redução da dose.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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.

Quando o doente não necessita mais da terapêutica com tramadol, pode ser aconselhável diminuir a dose gradualmente para prevenir os sintomas de abstinência.

4.5. - Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de medicamentos que atuam sobre o SNC pode determinar uma potenciação dos efeitos neuro-sedativos (sonolência). Por outro lado, a associação do Paxilfar com um tranquilizante pode ter um efeito benéfico nos estados dolorosos.

O Paxilfar não deve ser utilizado em doentes em tratamento com inibidores das monoaminoxidase (Inibidores da MAO) – ver secção 4.3.

A ingestão concomitante de álcool pode potenciar os efeitos neuro-sedativos do Paxilfar.

A administração simultânea de carbamazepina diminui as concentrações plasmáticas do tramadol, o que pode reduzir o efeito analgésico e diminuir a duração de ação.

A associação com agonistas/antagonistas (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) não é aconselhável, porque o efeito analgésico dum agonista puro pode ser reduzido.

A administração de tramadol pode provocar convulsões e aumentar o potencial convulsivante dos antidepressivos tricíclicos, dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN), dos antipsicóticos e de outros fármacos suscetíveis de diminuir o limiar convulsivante (como a bupropiona, a mirtazapina ou o tetra-hidrocanabinol).

O uso concomitante de tramadol e fármacos serotoninérgicos, como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN), inibidores da MAO (ver secção 4.3), antidepressivos tricíclicos ou mirtazapina, pode desencadear síndrome s serotoninérgica. É provável estar-se na presença de síndrome serotoninérgica quando se observa uma das manifestações seguintes:

- clónus espontâneo,
- clónus ocular ou induzido com agitação ou diaforese,
- tremor e hiperreflexia,
- hipertonia e temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ com clónus ocular ou induzido.

A suspensão dos medicamentos serotoninérgicos geralmente conduz a uma rápida melhoria. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.

O Paxilfar não deve ser utilizado em simultâneo com fármacos que inibem o CYP3A4.

4.6. – Fertilidade, gravidez e aleitamento

Os ensaios conduzidos em várias espécies animais para avaliar o potencial teratogénico e embriotóxico do tramadol não revelaram qualquer efeito nocivo sobre o feto atribuível ao fármaco. No entanto, como medida de precaução, recomenda-se que o Paxilfar não seja utilizado durante a gravidez, especialmente nos primeiros três meses, e durante o período de lactação, a não ser que seja indispensável, ponderando sempre a relação risco/ benefício.

Amamentação

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, ingerida pelos 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

Os doentes tratados com Paxilfar não devem conduzir veículos, nem trabalhar com máquinas, pelo facto de o tramadol poder diminuir a capacidade de reação. Os doentes ambulatoriais devem dar particular atenção a estas precauções, considerando o potencial efeito sedativo do tramadol.

4.8. - Efeitos indesejáveis

As frequências são definidas do seguinte modo:

Muito frequentes: 1/10

Frequentes: 1/100 a < 1/10

Pouco frequentes: $\geq 1/1\ 000$, $1 < 1/100$

Raros: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/10\ 000$

Muito raros: $< 1/10\ 000$

Desconhecido: não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Doenças do sistema imunitário:

Muito raro: Reações alérgicas (por ex. dispneia, broncoespasmo, sibilos e edema angioneurótico).

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Raros: alterações do apetite

Desconhecido: hipoglicemia

Perturbações do foro psiquiátrico:

Muito raro: alterações no humor (habitualmente exaltação, ocasionalmente disforia), alterações na atividade (habitualmente diminuição, ocasionalmente aumento) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por exemplo, no comportamento decisivo, perturbações da percepção); convulsões epileptiformes. Ocorreram principalmente após administração de doses elevadas de tramadol ou após tratamento concomitante com fármacos que podem baixar o limiar convulsivo ou por eles próprios induzir convulsões (antidepressivos ou antipsicóticos).

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: vertigens.

Frequentes: cefaleias, suores (particularmente no caso de injeção intravenosa demasiado rápida), secura da boca, visão turva e sonolência. Dependência, ocasionando sintomas de reações de privação semelhantes aos da privação de opiáceos, tais como: agitação, ansiedade, nervosismo, insónia, hipercinésia, tremor.

Doenças Cardíacas:

Pouco frequentes: efeitos na regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia, hipotensão postural e colapso cardiovascular). Estes efeitos podem ocorrer especialmente na administração intravenosa e em doentes fisicamente debilitados.

Vasculopatias:

Muito raros: aumento da pressão sanguínea e bradicardia.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Frequentes: depressão respiratória se se exceder as doses recomendadas ou se forem administradas concomitantemente substâncias depressoras do SNC.

Muito raros: Foram relatados casos de agravamento de asma, apesar de não ter sido estabelecida uma relação causal.

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: náuseas

Frequentes: vômitos, obstipação, sintomas gastrointestinais.

Pouco frequentes: irritação gastrointestinal (sensação de pressão no estômago).

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Raros: fraqueza motora.

Doenças renais e urinárias:

Raros: perturbações da micção.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Pouco frequentes: reações dermatológicas (prurido, rash, urticária).

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 de:

INFARMED, I.P.

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)

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

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9. - Sobredosagem

Os efeitos de doses extremamente elevadas de tramadol não foram ainda estudados no homem. Contudo, ensaios realizados em animais revelaram que uma intoxicação por sobredose de tramadol provoca os seguintes sinais e sintomas: diminuição da atividade motora espontânea, ataxia, salivação, midríase, exoftalmia, tremor, convulsões, depressão respiratória, vômitos.

Recomenda-se que em caso de intoxicação aguda por sobredosagem com Paxilfar se proceda aos métodos convencionais de esvaziamento gástrico, como por exemplo: lavagem gástrica, provocação do vômito ou aspiração. Deve recorrer-se também, se for caso disso, a outras medidas auxiliares, tais como ventilação artificial (em caso de depressão respiratória).

Em analogia com o procedimento adotado para as intoxicações por analgésicos opióides, deve utilizar-se a naloxona (cloridrato) como antídoto específico, na dose de 0,4 a 2 mg (adultos) ou 10 µg (crianças) por via i.v., repetida, se necessário, a intervalos de 2 a 3 minutos, até um total máximo de 10 mg (adultos).

5 - PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. - Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.12 Analgésicos estupefacientes

Código ATC: N02AX02 Tramadol

Paxilfar é uma especialidade farmacêutica contendo como único princípio ativo o cloridrato de tramadol, um analgésico potente, de estrutura química não relacionada com a morfina, que se caracteriza essencialmente pela sua eficácia, a ausência de efeitos indesejáveis sobre o sistema nervoso central, nomeadamente o centro respiratório, e sobre os órgãos e sistemas periféricos, nomeadamente o cardiovascular, o digestivo e o geniturinário; além disso, quando usado adequadamente, não condiciona tolerância nem dependência, sendo muito bem tolerado.

O potente efeito analgésico do tramadol exerce-se sobre qualquer tipo de dores agudas ou crónicas, incluindo as da fase terminal das doenças cancerosas; ficou também demonstrado que pode obter-se por qualquer via de administração, incluindo a rectal (sob forma de supositórios).

O tramadol não tem efeitos antipiréticos, não inibe a monoaminoxidase e não induz os fermentos microssomiais hepáticos.

Outras diferenças importantes da farmacodinamia do tramadol em relação aos analgésicos narcóticos e fármacos afins, são constituídas pela ausência de efeitos significativos sobre o sistema nervoso central (os ensaios em animais com doses muito altas provam que só doses subtóxicas evidenciam efeitos deste tipo e os ensaios na espécie humana, documentados pelo eletroencefalograma e outros parâmetros, documentam a inexistência de efeitos centrais significativos, em doses terapêuticas)

5.2. - Propriedades Farmacocinéticas

O cloridrato de tramadol é bem absorvido do tubo digestivo quer por administração oral, quer rectal.

A absorção por via intramuscular também é boa, sendo também utilizada a via intravenosa sem inconvenientes.

Independentemente da via utilizada, o efeito analgésico no homem começa a verificar-se dentro dos primeiros 30 minutos que se seguem à administração.

A duração da ação é de cerca de 9 horas, aproximadamente 2,2 h após administração oral de 100 mg de cloridrato de tramadol e de 11,2h aproximadamente 2,9 h após administração endovenosa de 100 mg de cloridrato de tramadol.

5.3. - Dados de Segurança pré-clínica

A atividade analgésica do tramadol foi estudada nos animais de experiência, utilizando-se várias espécies animais em múltiplos testes. Como se demonstra na documentação das partes III e IV, o tramadol revelou ser capaz de exibir uma capacidade analgésica comparável à dos analgésicos narcóticos potentes. Os ensaios deste tipo realizados em voluntários confirmaram os resultados obtidos nos animais de experiência, mesmo quando se utilizaram estímulos dolorosos tão intensos como a estimulação da polpa dentária.

Uma característica muito importante da farmacodinamia do cloridrato de tramadol é a ausência do efeito depressor da respiração; na verdade, o tramadol não só não deprime a respiração, ao contrário dos analgésicos narcóticos e outros analgésicos potentes, como aumenta o volume e a frequência respiratória (observa-se, por exemplo, em coelhos não anestesiados, em doses até 20 mg/Kg i.v.).

Também à periferia se encontram diferenças clinicamente muito relevantes: o tramadol não altera a motilidade intestinal, embora exiba fraca atividade espasmolítica, não afeta o aparelho cardiovascular, a função renal nem a excreção de eletrólitos.

6 - INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 - Lista dos excipientes

Amido de milho,
Lactose anidra,
Polivinilpirrolidona,
Croscamelose sódica,
Estearato de magnésio.

6.2 - Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. - Prazo de validade

3 anos

6.4. - Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25° C.

6.5. - Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/alumínio.

6.6 – Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7 - TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

TECNIFAR - Indústria Técnica Farmacêutica, S.A.

Rua Tierno Galvan, torre 3, 12.º piso

1099-036 LISBOA

Tel. 210 330 700

Fax. 210 330 709

Linha de farmacovigilância: 213 860 929

8 - NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagem de 10 comprimidos a 100 mg: 9616912

Embalagem de 20 comprimidos a 100 mg: 9616904

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

Data da autorização de introdução no mercado: 14 de junho de 1985

Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 19 de agosto de 2003

10 - DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM 27-07-2018 INFARMED
