

ULTRACET[®]

(cloridrato de tramadol e paracetamol)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

comprimidos revestidos

37,5 mg de cloridrato de tramadol e 325,0 mg de paracetamol /
comprimido revestido

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ultracet[®]

comprimidos revestidos

cloridrato de tramadol e paracetamol

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 37,5 mg de cloridrato de tramadol e 325,0 mg de paracetamol, em embalagens com 10, 20 ou 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 37,5 mg de cloridrato de tramadol e 325,0 mg de paracetamol.

Excipientes: celulose, amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio, amido de milho, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polissorbato 80, óxido férrico (amarelo) e cera de carnaúba.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Ultracet[®] é indicado para dores moderadas a severas de caráter agudo, subagudo e crônico.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos de dose única

Em estudos duplo-cegos controlados por placebo e ativo, de grupos paralelos, de dose única e com desenho fatorial, dois comprimidos de **Ultracet[®]** administrados em pacientes com dor após procedimentos cirúrgicos orais proporcionaram melhor alívio do que o placebo ou até mesmo que uma mesma dose dos componentes ativos isolados. O início do alívio da dor após a administração de **Ultracet[®]** foi mais rápido que o tramadol isolado. O início da analgesia ocorreu em menos de uma hora. A duração do alívio da dor após administração de **Ultracet[®]** foi maior que a do paracetamol isolado. A analgesia foi, em geral, comparável ao ibuprofeno, o comparador. Em outro estudo de dose única em indivíduos com dor houve uma dose-resposta estatisticamente significativa para o alívio da dor proveniente de procedimentos cirúrgicos orais em relação ao placebo; 37,5 mg de cloridrato de tramadol/325 mg de paracetamol; e 75 mg de cloridrato de tramadol/650 mg de paracetamol.

Estudos para o tratamento de dor aguda

O estudo CAPSS-105 avaliou a segurança e eficácia de **Ultracet[®]** no tratamento de crises dolorosas de osteoartrite no joelho e quadril. Todos os 308 indivíduos randomizados foram incluídos na população a ser

tratada (intenção de tratamento) e na população a ser avaliada quanto à segurança. Desses indivíduos, 197 foram randomizados com cloridrato de tramadol/paracetamol (102 com 37,5 mg de cloridrato de tramadol/325 mg de paracetamol; 95 com 75 mg de cloridrato de tramadol/ 650 mg de paracetamol para a dose inicial) e 111 foram randomizados com placebo. Os grupos de tratamento foram semelhantes em relação às características demográficas, como sexo e idade. A maioria dos indivíduos teve o joelho designado como articulação alvo do estudo (77,9%). Após uma dose inicial, os indivíduos receberam 1 a 2 comprimidos de 37,5 mg de cloridrato de tramadol/325 mg de paracetamol ou placebo correspondente a cada 4 a 6 horas, conforme necessário. Em geral, o cloridrato de tramadol/paracetamol foi mais efetivo que o placebo em ajudar os indivíduos em gerenciar as crises dolorosas de osteoartrite. Durante os Dias 1 ao 5, o cloridrato de tramadol/paracetamol foi significativamente mais efetivo que o placebo em diminuir a média diária do Escore de Intensidade da Dor ($p < 0,001$) e em aumentar a média diária do Escore para Alívio da Dor ($p < 0,001$).

O estudo CAPSS-115 comparou o cloridrato de tramadol/paracetamol e paracetamol/codeína em indivíduos com dor pós-cirúrgica (ortopédica ou abdominal). De 306 indivíduos randomizados, 98 foram randomizados com cloridrato de tramadol/paracetamol, 99 com placebo e 109 com paracetamol com fosfato de codeína (30 mg). Não houve diferenças clinicamente significativas entre os três grupos de tratamento para qualquer característica demográfica ou de linha de base. O cloridrato de tramadol/paracetamol foi estatisticamente superior ao placebo para todas as três variáveis primárias, ou seja, TOTPAR (alívio total da dor) ($p = 0,004$), SPID (soma da diferença da intensidade da dor) ($p = 0,015$) e SPRID (soma do total de alívio da dor e soma das diferenças da intensidade da dor) ($p = 0,005$).

Estudos de tratamento de dor crônica

Os comprimidos de **Ultracet**[®] (37,5 mg de cloridrato de tramadol/325 mg de paracetamol) foram avaliados em três estudos controlados por placebo, em 960 pacientes com osteoartrite do quadril e joelho, e dor lombar.

Cada estudo controlado por placebo iniciou com um período de titulação de dose de aproximadamente 10 dias, seguidos por uma fase de manutenção com doses de 1 a 2 comprimidos (37,5 mg de tramadol/325 mg de paracetamol para 75 mg de tramadol/650 mg de paracetamol) a cada 4 a 6 horas, não excedendo o máximo de 8 comprimidos ao dia. Todos os três estudos tiveram uma duração de tratamento de 90 dias. A dose diária média de **Ultracet**[®] para os estudos controlados variou de 4,1 para 4,2 comprimidos.

Dores de osteoartrite (CAPSS-114) e dor lombar (TRP-CAN-1 e CAPSS-112)

Todos os três estudos tiveram a intensidade final da dor medida pela Escala Visual Analógica da Dor (100 mm) (VAS) como desfecho primário (veja **Tabela 1** a seguir).

CAPSS-114:

O estudo CAPSS-114 incluiu 306 indivíduos que tiveram osteoartrite sintomática durante pelo menos 1 ano e continuaram a ter ao menos dor moderada devido à osteoartrite ($\geq 50/100$ mm na VAS) apesar do tratamento com doses estabelecidas de celecoxibe (≥ 200 mg/dia) ou rofecoxibe (25 mg/dia) por pelo menos 2 semanas. Nenhuma outra medicação para dor ou outro tratamento que não fosse o medicamento estudado e os inibidores seletivos da

COX-2 foram permitidos durante o andamento do estudo. Os indivíduos tratados com **Ultracet[®]** receberam uma média de 155 mg de tramadol/1346 mg de paracetamol durante o período de estudo.

CAPSS-112 e TRP-CAN-1:

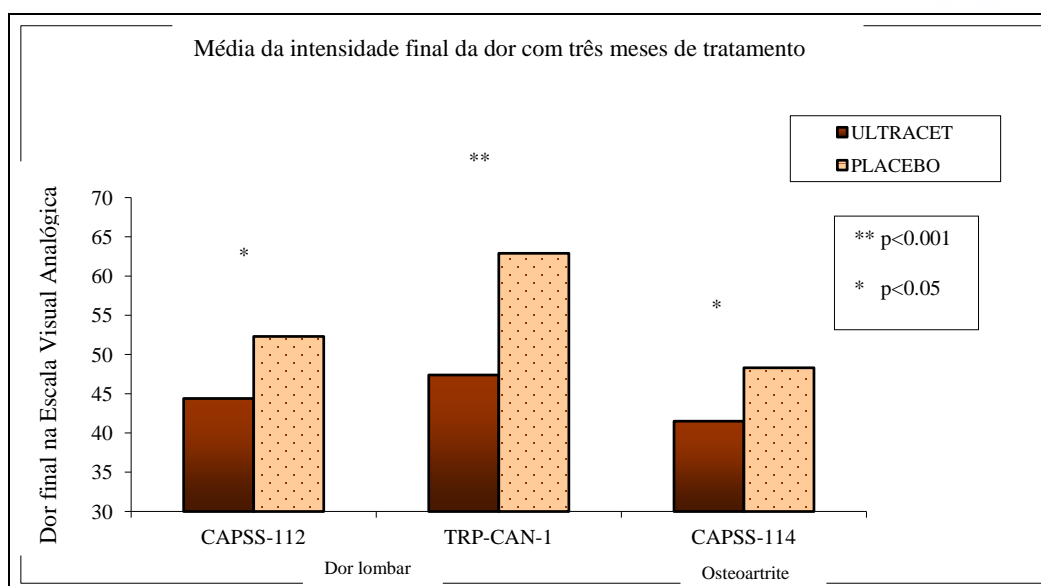
Nos estudos CAPSS-112 e TRP-CAN-1 foram incluídos 654 pacientes com dor lombar crônica que foi suficientemente grave para requerer medicação diariamente nos três meses anteriores e ao menos dor moderada (40/100 mm) na VAS. A média diária de doses de **Ultracet[®]** para CAPSS-112 e TRP-CAN-1 foi 159 mg de tramadol/1391 mg de paracetamol e 158 mg de tramadol/1369 mg de paracetamol, respectivamente.

Tabela 1: Intensidade final da dor medida pela Escala Visual Analógica (100 mm), estudos de longa duração de dor de osteoartrite (CAPSS-114), dor lombar (TRP-CAN-1 e CAPSS-112)

Nº do estudo	Idade média em anos (Faixa)	Desfecho primário	Teste	Comparador
			Ultracet[®]	Placebo
PRI/TRP-CAN-1	55,7 (22-76)	Intensidade Final da Dor (100 mm VAS)		
		Linha de base	67,9±14,95	67,6±15,53
		Final	47,4±31,39	62,9±27,50
			Ultracet[®] vs. Placebo, p<0,001	
CAPSS-112	57,5 (25-82)	Intensidade Final da Dor (100 mm VAS)		
		Linha de Base	71,1±14,54	68,8±14,87
		Final	44,4±30,59	52,3±29,11
			Ultracet[®] vs. Placebo, p=0,015	
CAPSS-114	49,6 (19-75)	Intensidade Final da Dor (100 mm VAS)		
		Linha de Base	69,0±12,52	69,5±13,17
		Final	41,5±26,0	48,3±26,63
			Ultracet[®] vs. Placebo, p=0,025	

A média dos Escores de Intensidade Final da Dor com três meses de tratamento estão apresentadas na **Figura 1** a seguir.

Figura 1: Média da intensidade final da dor com três meses de tratamento vs. Dor final na Escala Visual Analógica.



Referências:

1. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog.* 2001;48(3):79-81.
2. Fricke JR Jr, Karim R, Jordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther.* 2002;24(6):953-968.
3. Silverfield JC, Kamin M, Wu S-C, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther.* 2002;24(2):282-297.
4. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2004, 52:374-380.
5. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *The American Journal of Surgery.* 2004; 187:521-527.
6. Bourne, MH, Rosenthal NR, Xiang J, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen (ULTRACET®) tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. *Am J Orthoped.* Dec 2005; 34(12):592-597.
7. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M, for the CAPSS-114 Study Group. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (ULTRACET®) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Rheumatology.* 2004; 31(1): 150-156.
8. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/Acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain. *Clin. Ther.* 2003; 25(4): 1123-1141.
9. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N, on behalf of the Protocol TRP-CAN-1 Study Group. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (ULTRACET®) in

treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. J Rheumatol. 2004; 31(12):2454-2463.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O tramadol é um analgésico sintético de ação central. Embora o seu modo de ação não seja totalmente conhecido, a partir de testes em animais pelo menos dois mecanismos complementares parecem aplicáveis: ligação do fármaco e do metabólito M1 aos receptores de μ -opioide e inibição fraca da recaptação da norepinefrina e da serotonina.

O paracetamol é outro analgésico de ação central. Embora o sítio e os mecanismos de ação exatos não estejam claramente definidos, parece que o paracetamol produz analgesia através da elevação do limiar da dor. O mecanismo potencial pode envolver inibição da via do óxido nítrico mediada por uma variedade de receptores de neurotransmissores incluindo N-metil-D-aspartato e Substância P.

Quando avaliada em modelo animal padrão, a combinação de tramadol e paracetamol exibiu um efeito sinérgico. Isto é, quando tramadol e paracetamol são administrados em conjunto, uma quantidade significativamente menor de cada fármaco foi necessária para produzir um determinado efeito analgésico que seria esperado se seus efeitos fossem meramente aditivos. O tramadol atinge atividade de pico em 2 a 3 horas com um efeito analgésico prolongado, de forma que a sua combinação com paracetamol, um agente analgésico de início de ação rápido e de curta duração, fornece benefício substancial aos pacientes em relação aos componentes isolados.

Propriedades Farmacocinéticas

O tramadol é administrado sob a forma de racemato e tanto a forma (-) como a (+) do tramadol e do metabólito M1 são detectadas na circulação. Embora o tramadol seja absorvido rapidamente após a administração, a sua absorção é mais lenta (e a meia-vida mais longa) quando comparado ao paracetamol.

Após dose oral única da combinação de tramadol e paracetamol (37,5 mg/325,0 mg), concentrações plasmáticas de pico de 64,3 ng/mL / 55,5 ng/mL de (+) tramadol/(-) tramadol e 4,2 mcg/mL de paracetamol são alcançadas após 1,8 horas e 0,9 hora respectivamente. As meias-vidas de eliminação ($t_{1/2}$) são 5,1 h / 4,7 h para (+) tramadol / (-) tramadol e 2,5 horas para o paracetamol.

Estudos farmacocinéticos de dose única e múltipla realizados com **Ultracet**[®] em voluntários não mostraram interações medicamentosas significativas entre tramadol e paracetamol.

O tramadol é rapidamente e quase totalmente absorvido após a administração por via oral. A biodisponibilidade média absoluta de dose oral única de 100 mg é aproximadamente 70%, ao passo que com a administração múltipla este valor aumenta para 90%. Os picos de concentração plasmática do tramadol e de M1 ocorrem em 2 e 3 horas, respectivamente, após a administração em adultos saudáveis.

A absorção oral de paracetamol após a administração de **Ultracet**[®] é rápida e quase completa e ocorre, principalmente, no intestino delgado. O pico de concentração plasmática do paracetamol ocorre dentro de 1 hora e não é afetado pela coadministração com tramadol.

A administração de **Ultracet**[®] com alimentos não afeta de forma significativa a sua taxa ou extensão de absorção.

Após dose intravenosa de 100 mg, o volume de distribuição de tramadol foi 2,6 e 2,9 L/kg em homens e mulheres, respectivamente. A ligação de tramadol às proteínas plasmáticas é aproximadamente 20% e a ligação parece ser independente da concentração até 10 mcg/mL. A saturação da ligação à proteína plasmática ocorre apenas em concentração fora da faixa clinicamente relevante.

O paracetamol parece ser amplamente distribuído para a maioria dos tecidos, exceto para a gordura. O seu volume de distribuição aparente é 0,95 L/kg. Uma porção relativamente pequena (~20%) do paracetamol liga-se à proteína plasmática e não ocorre ligação aos glóbulos vermelhos.

Os perfis de concentração plasmática de tramadol e seu metabólito M1 medidos após a administração de **Ultracet®** em voluntários, não mostraram alteração significativa comparado à administração de tramadol isolado. O tramadol é extensivamente metabolizado após a administração oral.

Aproximadamente 30% da dose é excretada na urina como fármaco inalterado, enquanto que 60% da dose é excretada como metabólitos. As principais vias metabólicas parecem ser a N- e a O-desmetilação e a glicuronidação ou sulfatação no fígado. O tramadol é extensivamente metabolizado por um número de vias, incluindo a CYP2D6 e CYP3A4, assim como por conjugação do fármaco “mãe” e dos metabólitos. Os pacientes que são metabolizadores ultra-rápidos através da CYP2D6 podem converter tramadol no seu metabólito ativo (M1) de maneira mais rápida e completa do que outros pacientes. A prevalência deste genótipo CYP2D6 varia de acordo com a população e tem sido relatados na literatura em um intervalo de 1% a 10% em afro-americanos, americanos caucasianos, asiáticos e europeus (incluindo estudos específicos em gregos, húngaros e europeus do norte) para tão alto quanto 29% em Africano / etíopes.

Aproximadamente 7% da população tem atividade reduzida da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 e são considerados “metabolizadores pobres” de debrisoquina, dextrometorfano, antidepressivos tricíclicos, entre outros medicamentos. Após uma dose oral única de tramadol, as concentrações de tramadol foram apenas ligeiramente maiores em “metabolizadores pobres” em relação aos “metabolizadores extensivos”, enquanto que as concentrações de M1 foram menores.

O paracetamol é metabolizado principalmente no fígado pela cinética de primeira ordem e envolve 3 vias principais separadas: a) conjugação com glicuronídeo; b) conjugação com sulfato e c) oxidação via citocromo, P450-dependente, via enzima oxidase de função mista para formar um metabólito intermediário reativo, o qual se conjuga com glutathione e é metabolizado para formar cisteína e conjugados do ácido mercaptúrico. A principal isoenzima do citocromo P450 envolvida parece ser a CYP2E1, com vias adicionais da CYP1A2 e CYP3A4.

Em adultos, a maior parte do paracetamol é conjugada com ácido glicurônico e, em menor extensão, com sulfato. Estes metabólitos derivados de glicuronídeo, sulfato e glutathione não têm atividade biológica. Em bebês prematuros, recém-nascidos e crianças pequenas, o conjugado de sulfato predomina.

O tramadol e seus metabólitos são eliminados principalmente pelo rim. As meias-vidas de eliminação do tramadol e de M1 são aproximadamente 6 e 7 horas, respectivamente. A meia-vida de eliminação plasmática do tramadol aumentou de aproximadamente 6 para 7 horas com doses múltiplas.

A meia-vida do paracetamol é cerca de 2 a 3 horas em adultos, sendo um pouco mais curta em crianças e um pouco mais longa em recém-nascidos e pacientes cirróticos. O paracetamol é eliminado principalmente pela formação de conjugados de glicuronídeo e sulfato de maneira dose-dependente. Menos de 9% do paracetamol é excretado inalterado na urina.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao tramadol, paracetamol ou a qualquer componente da fórmula ou aos opioides; intoxicações agudas pelo álcool, hipnóticos, analgésicos de ação central, opioides ou psicotrópicos; pacientes em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (MAO) ou tratados com estes agentes nos últimos 14 dias.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Convulsões

Convulsões foram relatadas em pacientes recebendo tramadol na dose recomendada. Relatos espontâneos pós-comercialização indicam que o risco de convulsões está aumentado com doses de tramadol acima das recomendadas. O uso concomitante de tramadol aumenta o risco de convulsões em pacientes tomando:

- inibidores seletivos da recaptção da serotonina (antidepressivos ou anoréticos);
- antidepressivos tricíclicos e outros compostos tricíclicos (ex.: ciclobenzaprina, prometazina, etc) ou;
- opioides.

A administração de tramadol pode aumentar o risco de convulsão em pacientes tomando inibidores da MAO, neurolépticos ou outros fármacos que reduzem o limiar convulsivo.

O risco de convulsões também pode estar aumentado em pacientes com epilepsia, aqueles com história de convulsões ou em pacientes com risco reconhecido para convulsões [tais como trauma craniano, distúrbios metabólicos, abstinência de álcool ou drogas, infecções do Sistema Nervoso Central (SNC)]. Na superdose de tramadol, a administração de naloxona pode aumentar o risco de convulsão.

Reações anafilactoides

Reações anafilactoides sérias e raramente fatais foram relatadas em pacientes recebendo tramadol. Estas reações ocorrem, geralmente, após a primeira dose. Outras reações relatadas incluem prurido, urticária, broncoespasmo e angioedema, necrólise epidérmica tóxica e Síndrome de Stevens-Johnson. Pacientes com história de reações anafilactoides à codeína e a outros opioides podem estar sob risco aumentado e, portanto, não devem ser tratados com **Ultracet**[®].

Uso em pacientes dependentes de opioides

Ultracet[®] não deve ser administrado a pacientes dependentes de opioides. O tramadol reinicia a dependência física em alguns pacientes previamente dependentes de outros opioides. Consequentemente, o tratamento com **Ultracet**[®] não é recomendado em pacientes com tendência para abuso de opioides ou dependentes de opioides.

Uso com depressores do SNC

Ultracet[®] deve ser usado com cautela e em dose reduzida em pacientes recebendo depressores do SNC como álcool, opioides, agentes anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes ou sedativos hipnóticos.

Uso com álcool

Atualização de Texto de Bula/ULTRACET/cloridrato de tramadol + paracetamol/comprimidos revestidos/CCDS 1510/Profissional/Notificação

Alcoólatras crônicos podem estar sob risco aumentado de toxicidade hepática com o uso excessivo de paracetamol, embora relatos deste evento sejam raros. Os relatos envolvem, em geral, casos de alcoólatras crônicos graves e as doses de paracetamol na maioria das vezes excedem as doses recomendadas e envolvem superdose substancial. Os pacientes que consomem grandes quantidades de bebidas alcoólicas devem ser alertados para não exceder a dose recomendada de **Ultracet**[®].

Uso com inibidores da MAO e inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Ultracet[®] deve ser usado com bastante cautela em pacientes sob tratamento com inibidores da monoaminoxidase, pois os estudos em animais mostraram aumento da incidência de óbito com a administração combinada de inibidores da MAO e tramadol. O uso concomitante de tramadol com inibidores da MAO ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina aumenta o risco de eventos adversos, incluindo convulsões e síndrome serotoninérgica.

Ultracet[®] deve ser usado apenas com cautela especial em pacientes dependentes de opioides, com traumatismo craniano, choque, nível reduzido de consciência de origem incerta, distúrbios do centro respiratório ou da função respiratória, pressão intracraniana aumentada.

Em pacientes sensíveis aos opioides, o produto deve ser usado com cautela.

Se houver suspeita de superdose, um tratamento de emergência deve ser imediatamente procurado mesmo se os sintomas não forem aparentes; o tratamento iniciado 24 horas ou mais após a suspeita de superdose pode ser ineficaz para evitar lesão hepática ou óbito.

Depressão respiratória

Ultracet[®] deve ser administrado com cautela em pacientes sob risco de depressão respiratória. Quando grandes doses de tramadol são administradas com medicamentos anestésicos ou álcool, pode ocorrer depressão respiratória e tais casos devem ser tratados como superdose. Se a naloxona for administrada, deve-se ter cautela, pois ela pode precipitar a ocorrência de convulsões.

Metabolismo ultra-rápido do tramadol pela CYP2D6

Os pacientes que são metabolizadores ultra-rápidos através da CYP2D6, podem converter o tramadol para o seu metabolito ativo (M1) de maneira mais rápida e completa do que outros pacientes. Esta rápida conversão pode resultar em níveis maiores que os esperados de soro M1, o que poderia levar a um aumento do risco de depressão respiratória. Medicação alternativa, a redução da dose e / ou aumentando a monitorização dos sinais de overdose por tramadol, tais como depressão respiratória, é recomendado em doentes que se sabe serem metabolizadores ultra-rápidos por CYP2D6.

Aumento da pressão intracraniana ou traumatismo craniano

Ultracet[®] deve ser usado com cautela em pacientes com pressão intracraniana aumentada ou traumatismo craniano.

Alterações da pupila (miose) provocadas pelo tramadol podem mascarar a existência, extensão ou curso da patologia intracraniana. Um alto índice de suspeita de reação adversa deve ser observado ao avaliar o estado mental alterado destes pacientes se estiverem recebendo **Ultracet**[®].

A administração de **Ultracet**[®] pode complicar a avaliação clínica de pacientes com condições abdominais agudas.

Abstinência

Sintomas de abstinência como ansiedade, sudorese, insônia, rigidez, dor, náusea, tremores, diarreia, sintomas do trato respiratório superior e piloereção podem ocorrer se **Ultracet**[®] for descontinuado de forma abrupta. Ataque de pânico, ansiedade grave, alucinação, parestesia, tinido e sintomas do SNC não usuais foram também raramente relatados com a descontinuação abrupta do cloridrato de tramadol. A experiência clínica sugere que os sintomas de abstinência podem ser aliviados pela redução gradual da medicação.

Disfunção renal

Ultracet[®] não foi estudado em pacientes com disfunção renal. A experiência com tramadol sugere que a disfunção renal resulta em decréscimo da taxa e da extensão de excreção do tramadol e seu metabólito ativo, M1. Em pacientes com depuração de creatinina menor que 30 mL/min, recomenda-se que o intervalo de administração de **Ultracet**[®] seja aumentado, não excedendo 2 comprimidos a cada 12 horas.

Disfunção hepática

Ultracet[®] não foi estudado em pacientes com disfunção hepática e o seu uso não é recomendado em pacientes com disfunção hepática grave.

Reações cutâneas graves

Reações cutâneas graves, tais como pustulose exantematosa aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em pacientes recebendo paracetamol. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações cutâneas graves e o uso do medicamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea ou de qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Hiponatremia

A hiponatremia foi relatada muito raramente com o uso de **Ultracet**[®], geralmente em pacientes com fatores de risco predisponentes, como pacientes idosos e / ou em pacientes em uso de medicações concomitantes que podem causar hiponatremia. Em alguns relatórios, a hiponatremia pareceu ser o resultado da síndrome de secreção de hormônio antidiurético inadequada (SIADH) e resolvida com a descontinuação de **Ultracet**[®] e do tratamento apropriado (por exemplo, restrição de fluido). Durante o tratamento com **Ultracet**[®], monitorização de sinais e sintomas da hiponatremia é recomendado para pacientes com fatores de risco à predisposição.⁹³

Uso em crianças

A segurança e a eficácia de **Ultracet**[®] não foram estudadas na população pediátrica.

Precauções gerais

A dose recomendada de **Ultracet**[®] não deve ser excedida.

Ultracet[®] não deve ser coadministrado com outros produtos à base de tramadol ou paracetamol.

Uso em pacientes fisicamente dependentes de opioides

Ultracet[®] não é recomendado para pacientes dependentes de opioides. Pacientes que tomaram recentemente quantidades substanciais de opioides podem experimentar sintomas de abstinência. Devido à dificuldade de avaliar a dependência em pacientes que receberam previamente quantidades substanciais de medicamentos opioides, **Ultracet**[®] deve ser administrado com cautela em tais pacientes.

Uso na gravidez (Categoria C) e lactação

Foi demonstrado que tramadol atravessa a placenta.

Ultracet[®] somente deverá ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Ultracet[®] não deve ser usado em gestantes antes ou durante o parto exceto se os benefícios suplantarem os riscos.

O uso crônico durante a gravidez pode levar à dependência física e sintomas de abstinência no recém-nascido.

Ultracet[®] não é recomendado como medicação pré-operatória obstétrica ou na analgesia pós-parto em lactantes, pois a segurança em lactentes e recém-nascidos não foi estudada.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Mesmo quando usado de acordo com as instruções, **Ultracet**[®] pode afetar a habilidade mental ou física necessária para a realização de tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas, especialmente ao início do tratamento, na mudança de outro produto para **Ultracet**[®] e na administração concomitante de outros medicamentos de ação central e, em particular, do álcool.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com inibidores da MAO e inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Interações com inibidores da MAO foram relatadas com alguns fármacos de ação central, devido à interferência com os mecanismos de desintoxicação.

Uso com carbamazepina

Atualização de Texto de Bula/ULTRACET/cloridrato de tramadol + paracetamol/comprimidos revestidos/CCDS 1510/Profissional/Notificação

A administração concomitante de **Ultracet**[®] e carbamazepina causa um aumento significativo no metabolismo de tramadol. Pacientes tomando carbamazepina podem ter redução significativa do efeito analgésico do tramadol.

Uso com quinidina

O tramadol é metabolizado para M1 pela isoenzima CYP2D6. A administração concomitante de quinidina e tramadol resulta em concentrações aumentadas de tramadol e reduzidas de M1. As consequências clínicas destes achados são desconhecidas. Estudos de interação medicamentosa “in vitro” em microsomas hepáticos humanos indicam que o tramadol não tem efeito sobre o metabolismo da quinidina.

De acordo com os relatórios de farmacovigilância, os relatos de toxicidade da digoxina são raros.

Uso com compostos do tipo varfarina

Existem vários relatos que sugerem que o paracetamol pode produzir hipoprotrombinemia discreta quando administrado com varfarina. Os dados de farmacovigilância revelaram alterações raras do efeito da varfarina, incluindo elevação dos tempos de protrombina. Embora tais alterações tenham significância clínica limitada, a avaliação periódica do tempo de protrombina deve ser realizada quando **Ultracet**[®] e estes agentes são administrados concomitantemente, devido aos relatos de aumento de RNI (Relação Normalizada Internacional) em alguns pacientes.

Uso com anticonvulsivantes

Alguns relatos sugerem que os pacientes tomando anticonvulsivantes a longo prazo que excedem a dose de paracetamol podem estar sob risco aumentado de hepatotoxicidade devido ao metabolismo acelerado do paracetamol.

Uso com diflunisal e paracetamol

A administração concomitante de diflunisal e paracetamol produz aumento de 50% nos níveis plasmáticos de paracetamol em voluntários normais. **Ultracet**^{*} deve ser usado com cautela e os pacientes monitorados cuidadosamente.

Uso com inibidores da CYP2D6

Os estudos de interação medicamentosa “in vitro” em microsomas hepáticos humanos indicam que a administração concomitante de **Ultracet**[®] com inibidores da CYP2D6, como fluoxetina, paroxetina e amitriptilina pode resultar em alguma inibição do metabolismo do tramadol.

Uso com cimetidina

A administração concomitante de **Ultracet**[®] e cimetidina não foi estudada. A administração de tramadol e cimetidina não resulta em alterações clinicamente significativas na farmacocinética do tramadol.

Interação com alimentos

A administração de **Ultracet**[®] com alimentos não afeta de forma significativa a sua taxa ou extensão de absorção.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **Ultracet**[®] em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Comprimidos de coloração amarelo-clara.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose diária máxima de **Ultracet**[®] é 1 a 2 comprimidos a cada 4 a 6 horas, de acordo com a necessidade para alívio da dor, até o máximo de 8 comprimidos ao dia. A administração dos comprimidos pode ser feita independentemente das refeições.

Nas condições dolorosas crônicas, o tratamento deve ser iniciado com 1 comprimido ao dia e aumentado em 1 comprimido a cada 3 dias, conforme a tolerância do paciente, até atingir a dose de 4 comprimidos ao dia. Depois disso, **Ultracet**[®] pode ser administrado na dose de 1-2 comprimidos a cada 4-6 horas, até o máximo de 8 comprimidos ao dia.

Nas condições dolorosas agudas, o tratamento pode ser iniciado com a dose terapêutica completa (1-2 comprimidos a cada 4-6 horas), até o máximo de 8 comprimidos ao dia.

Pacientes com disfunção renal

Em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min, recomenda-se aumentar o intervalo entre as administrações de **Ultracet**[®] de forma a não exceder 2 comprimidos a cada 12 horas.

Uso em idosos

Embora os dados disponíveis sobre o uso de **Ultracet**[®] em pacientes geriátricos não sejam amplos, não foram observadas alterações significativas na farmacocinética do tramadol e do paracetamol nestes pacientes com função hepática e renal normais. Em geral, a posologia para um paciente idoso deve ser cuidadosamente selecionada, iniciando com a dose mais baixa recomendada, em função da maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e de doença e/ou outros tratamentos concomitantes.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas ao medicamento em estudos clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições muito específicas, as taxas dos eventos adversos em estudos clínicos podem não refletir as taxas observadas na prática e não devem ser comparados com taxas de estudos clínicos de outros fármacos. As informações provenientes de estudos clínicos são úteis para identificar os eventos adversos relacionados ao medicamento e para aproximação das taxas.

Ultracet[®] foi administrado em 1597 pacientes durante estudos duplo-cegos ou abertos em períodos longos para dor crônica não oncológica. Destes pacientes, 539 tinham 65 anos de idade ou mais. Os eventos adversos relatados com maior frequência foram no sistema nervoso central e gastrointestinal. Estes são efeitos comuns associados com outros fármacos com atividade agonista opioide.

Tabela 2. Eventos adversos relatados em pelo menos 2% dos indivíduos que receberam **Ultracet[®]** para dor crônica^a e com incidência maior que o placebo.

Sistema corpóreo	Ultracet[®] (N=481)	Placebo (N=479)
Eventos Adversos		
Corpo como um todo		
Fadiga	7	2
Ondas de calor	2	0
Sintomas gripais	3	2
Distúrbios cardiovasculares		
Hipertensão	3	1
Distúrbios do sistema nervoso central e periférico		
Dor de cabeça	15	10
Tontura	11	4
Hipoestesia	2	0
Distúrbios do sistema gastrointestinal		
Náusea	18	5
Constipação	16	5
Boca seca	8	1
Vômito	5	1
Dor abdominal	5	4
Diarreia	5	3
Distúrbios psiquiátricos		

Sonolência	14	2
Insônia	5	1
Anorexia	4	1
Nervosismo	2	0
Distúrbios da pele e anexos		
Prurido	6	1
Sudorese aumentada	4	0
Erupção cutânea	3	1

^a em estudos controlados com placebo com duração de 3 meses.

Incidência de pelo menos 1% - Relação de causalidade pelo menos possível ou maior.

A lista a seguir contém reações adversas que ocorreram com incidência de pelo menos 1% em estudos clínicos com uma população exposta ao tramadol/paracetamol de 2836 indivíduos em 18 estudos combinados para tratamento da dor aguda e crônica.

Corpo como um todo: astenia, fadiga, ondas de calor.

Sistema nervoso central e periférico: tontura, dor de cabeça, tremor.

Sistema gastrointestinal: dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, boca seca, náusea, vômito.

Distúrbios psiquiátricos: anorexia, ansiedade, confusão, euforia, insônia, nervosismo, sonolência.

Pele e anexos: prurido, erupção cutânea, sudorese aumentada.

Entre estes, os eventos adversos mais comuns (5% dos indivíduos) foram náusea (14%), tontura (10%), sonolência (9%), constipação (8%), vômito (5%) e dor de cabeça (5%). Estes dados estão consistentes com os dados apresentados na **Tabela 2**.

Eventos adversos clinicamente relevantes que ocorreram com incidência menor que 1%.

A lista a seguir contém eventos adversos clinicamente relevantes que ocorreram com incidência menor que 1% com tramadol/paracetamol em estudos clínicos.

Corpo como um todo: dor no peito, rigidez, síncope, síndrome de abstinência, reação alérgica.

Distúrbios cardiovasculares: hipertensão, agravamento da hipertensão, hipotensão, edema dependente.

Sistema nervoso central e periférico: ataxia, convulsões, hipertonia, enxaqueca, agravamento da enxaqueca, contração involuntária dos músculos, parestesia, estupor, vertigem.

Sistema gastrointestinal: disfagia, melena, edema de língua.

Distúrbios auditivos e vestibulares: zumbido.

Distúrbios do ritmo e batimentos cardíacos: arritmia, palpitação, taquicardia.

Distúrbios do sistema hepático e biliar: função hepática anormal, aumento da TGP (ALT), aumento da TGO (AST).

Distúrbios do metabolismo e nutricionais: perda de peso, hipoglicemia, aumento da fosfatase alcalina, aumento de peso.

Distúrbios musculoesqueléticos: artralgia.

Distúrbios plaquetários, hemorrágicos e da coagulação: aumento do tempo de coagulação, púrpura.

Distúrbios psiquiátricos: amnésia, despersonalização, depressão, abuso de drogas, labilidade emocional, alucinação, impotência, pesadelos, pensamento anormal.

Distúrbios das células vermelhas sanguíneas: anemia.

Sistema respiratório: dispneia, broncoespasmo.

Distúrbios da pele e anexos: dermatite, erupção cutânea eritematosa.

Sistema urinário: albuminúria, distúrbios da micção, oligúria, retenção urinária.

Distúrbios da visão: visão anormal.

Distúrbios das células brancas e sistema retículo-endotelial: granulocitopenia e leucocitose.

Outros eventos adversos clinicamente significativos relatados previamente em estudos clínicos ou em relatos pós-comercialização com cloridrato de tramadol.

Outros eventos adversos que foram relatados durante o tratamento com medicamentos a base de tramadol e cuja relação de causalidade não foram bem determinadas incluem: vasodilatação, hipotensão ortostática, isquemia do miocárdio, edema pulmonar, reações alérgicas (incluindo anafilaxia, urticária, síndrome de Stevens-Johnson/síndrome da necrólise epidérmica tóxica), disfunção cognitiva, dificuldade de concentração, depressão, tendência suicida, hepatite, insuficiência hepática e sangramento gastrointestinal. Relatos de anormalidades em exames laboratoriais incluíram elevação nos testes de creatinina e função hepática. Síndrome serotoninérgica (cujos sintomas podem incluir alteração da situação mental, hiperreflexia, febre, calafrios, tremor, agitação, diaforese, convulsões, coma) foi relatada quando o tramadol foi utilizado concomitantemente com outros agentes serotoninérgicos como inibidores seletivos de recaptção da serotonina e inibidores da MAO. A experiência pós-comercialização com o uso de produtos que contenham tramadol incluiu raros relatos de “delirium”, miose, midríase, transtornos da fala e, muito raramente, relatos de transtorno de movimento. A vigilância pós-comercialização revelou raras alterações do efeito da varfarina, incluindo elevação dos tempos de protrombina. Foram relatados muito raramente casos de hipoglicemia em pacientes fazendo uso de tramadol. A maioria dos relatos foi em pacientes com fatores de risco de pré-disposição, incluindo diabetes ou insuficiência renal, ou em pacientes idosos.

Casos de hiponatremia e / ou SIADH foram notificados muito raramente em doentes que tomaram tramadol, geralmente em pacientes com fatores de risco predisponentes, tais como os idosos ou aqueles que utilizaram medicações concomitantes e que podem causar hiponatremia.

Outros eventos adversos clinicamente significativos previamente relatados em estudos clínicos ou relatos pós-comercialização com paracetamol.

Reações alérgicas (erupção cutânea primária) ou relatos de hipersensibilidade secundária ao paracetamol foram raros e geralmente controlados pela descontinuação do medicamento e, quando necessário, tratamento sintomático. Houve vários relatos que sugerem que o paracetamol pode produzir hipoprotrombinemia quando administrado com compostos com ação semelhante à varfarina. Em outros estudos, o tempo da protrombina não foi alterado.

Foi verificado através do “Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb”, consulta ao banco de dados do CNMM – Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos e Micromedex[®] (Drugdex Evaluation), que há registro da reação adversa rubor associada ao uso da substância tramadol.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Sintomas

Uma vez que **Ultracet[®]** é uma associação de dois fármacos, o quadro clínico de uma dose excessiva pode incluir sinais e sintomas de toxicidade de tramadol, de paracetamol ou de ambos. Os sintomas iniciais do tramadol incluem depressão respiratória e/ou convulsões e do paracetamol, observados dentro das primeiras 24 horas, incluem: anorexia, náusea, vômito, mal estar, palidez e diaforese.

O tramadol: Ao tratar uma dose excessiva de **Ultracet[®]**, a atenção principal deve ser para a manutenção de ventilação adequada e tratamento de suporte. Ao mesmo tempo em que a naloxona reverte alguns, mas não todos os sintomas de superdose de **Ultracet[®]**, o risco de convulsões também é aumentado pela administração de naloxona. Com base na experiência com tramadol, a hemodiálise não será útil, pois ela remove menos de 7% da dose administrada em um período de 4 horas de diálise.

O paracetamol: Na superdose de paracetamol, o evento adverso mais grave é a necrose hepática potencialmente fatal e dependente da dose, podendo ocorrer, também, necrose tubular renal, coma hipoglicêmico e trombocitopenia.

Os sintomas iniciais de uma superdose potencialmente hepatotóxica podem incluir náusea, vômito, diaforese e mal estar geral. Evidência clínica e laboratorial de toxicidade hepática pode não ser aparente antes de 48 a 72 horas após a ingestão.

Em adultos, raramente foi relatada toxicidade hepática com doses agudas de menos de 7,5 a 10 g ou fatalidades com menos de 15 g.

A experiência clínica sugere que as crianças são menos susceptíveis ao dano hepático que os adultos; no entanto, a dose mínima tóxica deve ser considerada como 150 mg/kg.

Tratamento

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

inconscientes, um tubo endotraqueal deve ser inserido antes da lavagem gástrica e, quando necessário, para fornecer respiração assistida.

Atenção meticulosa deve ser dada à manutenção de ventilação pulmonar. Se ocorrer hipoprotrombinemia devido à dose excessiva de paracetamol, deve-se administrar vitamina K por via intravenosa.

Em adultos e adolescentes, independente da quantidade de paracetamol ingerida, administrar acetilcisteína imediatamente se a ingestão ocorreu há 24 horas ou menos.

Não esperar o resultado do nível plasmático de paracetamol antes de iniciar o tratamento com acetilcisteína. A determinação do nível plasmático de paracetamol deve ser realizada o mais breve possível, mas não antes de 4 horas após a ingestão. Os estudos da função hepática devem ser obtidos inicialmente e repetidos a intervalos de 24 horas.

Em crianças, a quantidade máxima ingerida pode ser mais facilmente estimada. Se mais de 150 mg/kg ou quantidade desconhecida forem ingeridas, o nível plasmático de paracetamol deve ser determinado o quanto antes, mas não antes de 4 horas após a ingestão.

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

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.3356

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 - São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Atualização de Texto de Bula/ULTRACET/cloridrato de tramadol + paracetamol/comprimidos revestidos/CCDS 1510/Profissional/Notificação

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica.

Só pode ser vendido com retenção da receita.



CCDS 1510

VPS 03

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/11/2015	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2015	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES/ REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Embalagens com 10, 20 e 30 comprimidos revestidos de 37,5 mg de cloridrato de tramadol e 325,0 mg de paracetamol
01/04/2014	0243739/14-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC	0243739/14-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2014	“QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”	VP	Embalagens com 10, 20 e 30 comprimidos revestidos de 37,5 mg de

Atualização de Texto de Bula/ULTRACET/cloridrato de tramadol + paracetamol/comprimidos revestidos/CCDS 1510/Profissional/Notificação

		60/12						cloridrato de tramadol e 325,0 mg de paracetamol
30/01/2014	0074769/14-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	0074769/14-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2014	“O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”	VP	Embalagens com 10, 20 e 30 comprimidos revestidos de 37,5 mg de cloridrato de tramadol e 325,0 mg de paracetamol