

## Tramadol

As consequências potenciais sérias da superdose do componente tramadol são: depressão respiratória, letargia, coma, convulsão, parada cardíaca e morte. Adicionalmente, casos de prolongamento do intervalo QT foram relatados durante uma superdose.

## Paracetamol

Uma superdose maciça de paracetamol pode causar toxicidade hepática em alguns pacientes. Os primeiros sintomas após uma superdose potencialmente hepatotóxica podem incluir: irritabilidade gastrointestinal, anorexia, náuseas, vômitos, mal-estar, palidez e diaforese (transpiração fria e pegajosa). Evidência clínica e laboratorial de toxicidade hepática pode não ser aparente antes de 48 a 72 horas após a ingestão.

## Tratamento

Uma superdose única ou múltipla com Combfix pode ser uma superdose polimedamentosa potencialmente letal, e recomenda-se consultar especialistas apropriados, se disponível.

Embora a naloxona reverta alguns sintomas, mas não todos, causados pela superdose com tramadol, o risco de convulsões também aumenta com a administração de naloxona. Com base na experiência com tramadol, não se espera que a hemodiálise seja útil em uma superdose porque remove menos de 7% da dose administrada em um período de diálise de 4 horas.

No tratamento de uma superdose com Combfix, deve ser dada atenção inicial à manutenção adequada da ventilação com tratamento geral de suporte. Dado que as estratégias para controle de superdose evoluem continuamente, é aconselhável entrar em contato com uma central de controle de intoxicação para receber as recomendações mais recentes para o controle de uma superdose. A hipotensão é, em geral, hipovolêmica e deve responder à administração de fluidos. Vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme necessário. Proceder à intubação endotraqueal quando necessário, para fornecer respiração assistida.

Em pacientes adultos e pediátricos, ou em qualquer indivíduo que se apresente com uma quantidade desconhecida de paracetamol ingerido ou com uma história questionável ou pouco confiável sobre o momento da ingestão, deve-se obter o nível plasmático de paracetamol e serem tratados com acetilcisteína. Se um teste não puder ser obtido e a ingestão estimada de paracetamol exceder de 7,5 a 10 gramas para adultos e adolescentes ou 150 mg/kg para crianças, a administração de N-acetilcisteína deve ser iniciada e continuada durante um ciclo completo de terapia.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0045

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Guarulhos - SP

Ou

Fabricado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Cabo de Santo Agostinho - PE

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/07/2023.**

## Biosintética

# COMBFIX

## cloridrato de tramadol + paracetamol

## APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 37,5 mg + 325 mg: embalagens com 10, 20 e 30 comprimidos.

## USO ORAL

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Combfix contém:

cloridrato de tramadol .....37,5 mg  
paracetamol .....325 mg  
Excipientes: copovidona, amido, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante óxido de ferro amarelo, ácido esteárico, crospovidona e povidona.

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado para dores moderadas a severas de caráter agudo, subagudo e crônico.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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: a interação do tramadol e da substância resultante da conversão do tramadol, denominada M1, aos receptores denominados  $\mu$ -opioides e a inibição fraca do processo de recaptção da norepinefrina e da serotonina pelos neurônios.

O paracetamol é outro analgésico de ação central. Embora o local e os mecanismos de ação exatos não estejam claramente definidos, parece que o paracetamol produz diminuição da dor, desta forma, aumentando a tolerância do seu organismo à dor. O mecanismo mais provável pode envolver inibição da via do óxido nítrico, via que aumenta a sensibilidade do seu organismo à dor. Essa inibição pode ser mediada por uma variedade de receptores de neurotransmissores.

O início do alívio da dor é rápido (30 a 60 minutos) e, dependendo da intensidade da dor, o efeito analgésico perdura por até 8 horas.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar Combfix se apresentar alergia (hipersensibilidade) a tramadol, a paracetamol, a qualquer componente de Combfix ou a qualquer outro analgésico opiáceo. Por favor, informe ao seu médico se isso se aplica a você. A hipersensibilidade pode ser reconhecida, por exemplo, por erupção cutânea, comichão, falta de ar ou face inchada. Se algum destes sinais ou sintomas ocorrer, contate o seu médico imediatamente.

Você não deve tomar Combfix se estiver tomando:

- pílulas para dormir (por exemplo, hipnóticos);
- medicamentos que afetam o seu humor ou emoções (por exemplo: narcóticos e psicotrópicos);
- analgésicos que afetam seu sistema nervoso central (por exemplo: analgésicos de ação central e opioides);
- medicamentos inibidores da monoaminoxidase (inibidores da MAO) ou se tiver sido tratado com estes agentes nos últimos 14 dias. Inibidores da MAO são psicofármacos usados no tratamento de transtornos psiquiátricos, como a depressão, e também no tratamento da doença de Parkinson.

Você não deve tomar Combfix se você tiver consumido álcool.

Você não deve tomar Combfix se tiver dificuldades respiratórias graves, com respiração lenta ou superficial. Em caso de dúvida, consulte seu farmacêutico ou médico.

### 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

#### Convulsões

Convulsões foram relatadas em pacientes recebendo tramadol na dose recomendada. Relatos espontâneos durante a comercialização de Combfix indicam que o risco de convulsões aumenta com doses de tramadol acima das recomendadas. O uso de tramadol aumenta o risco de convulsões em pacientes tomando medicamentos serotoninérgicos (medicamentos que aumentam a ação da serotonina), incluindo:

- inibidores seletivos da recaptção da serotonina (antidepressivos ISRS ou anoréticos);
- antidepressivos tricíclicos (ATCs) e outros compostos tricíclicos (por exemplo: ciclobenzaprina, prometazina, etc.);
- opioides (por exemplo: codeína, oxycodona, etc.).

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

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

#### Reações anafiláticas

Estas reações ocorrem, geralmente, após a primeira dose. Outras reações relatadas incluem prurido (coceira), irritação da pele (urticária), broncoespasmo (estreitamento das vias aéreas nos pulmões, causando dificuldade em respirar) e angioedema (reação alérgica grave, causando inchaço do rosto, dos lábios, da boca, língua ou da garganta, podendo dificultar a deglutição ou respiração), necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson (erupções cutâneas com risco de morte com bolhas e descamação da pele em grande parte do corpo ou perto da boca, do nariz, dos olhos ou dos órgãos sexuais). Pacientes com histórico de reações anafiláticas à codeína e a outros opioides podem estar sob risco aumentado e, portanto, não devem ser tratados com Combfix.

Reações anafiláticas sérias e raramente fatais foram relatadas em pacientes recebendo tramadol. Procure atendimento médico imediato se apresentar algum sintoma de reação de hipersensibilidade.

#### Depressão respiratória

Pacientes com dificuldades respiratórias graves, com respiração lenta ou superficial, ou asma brônquica aguda e grave apresentam maior risco de depressão respiratória, com risco de vida, quando tratados com opioides. Combfix só deve ser utilizado nesta população de pacientes num ambiente monitorado e com disponibilidade de equipamento de ressuscitação.

Combfix deve ser administrado com cautela em pacientes sob risco de depressão respiratória. Quando doses elevadas 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 facilitar a ocorrência de convulsões.

Os opioides podem causar distúrbios respiratórios relacionados ao sono, como síndromes da apneia do sono (incluindo apneia central do sono [ACS]) e hipóxia (incluindo hipóxia relacionada ao sono). O uso de opioides aumenta o risco de ACS de maneira dose-dependente.

#### Metabolismo (conversão) ultrarrápido do tramadol pela CYP2D6

O tramadol desempenha sua função ao ser convertido (metabolizado) em seu componente ativo. Alguns pacientes convertem (metabolizam) o tramadol em seu componente ativo completamente e mais rápido que outros pacientes. Esses pacientes têm maior chance de apresentarem efeitos adversos sérios, como dificuldade para respirar, com respiração lenta ou superficial. Se você apresentar esses efeitos adversos, pare de tomar esse medicamento e procure atendimento médico imediatamente. Mesmo com regimes de dose definidos em bula, pacientes metabolizadores ultrarrápidos podem apresentar depressão respiratória fatal ou potencialmente fatal, ou apresentar sinais de superdose (como sonolência extrema, confusão ou respiração superficial), (vide item “9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? – Tramadol”).

#### Uso com depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool

O uso concomitante de tramadol (princípio ativo de Combfix) com depressores do SNC (por exemplo medicamentos que fazem você ficar com sono, reduzem a ansiedade ou diminuem a consciência), incluindo álcool, pode causar efeitos aditivos aos depressores do SNC, incluindo sedação profunda e depressão respiratória. Combfix deve ser usado com cautela e em dose reduzida em pacientes recebendo depressores do SNC, ambos pelo menor tempo possível (vide “Interações medicamentosas”).

#### Aumento da pressão intracraniana ou traumatismo craniano

Combfix deve ser usado com cautela em pacientes com pressão intracraniana aumentada ou traumatismo craniano. Alterações das pupilas (miose) provocadas pelo tramadol podem mascarar a existência, extensão ou o curso da patologia intracraniana. Deve-se suspeitar fortemente de reação adversa se for observado estado mental alterado em pacientes em uso de Combfix

A administração de Combfix pode complicar a avaliação clínica de pacientes com condições abdominais agudas.

#### Dependência de drogas e potencial de abuso

Combfix contém tramadol como princípio ativo. Parte do efeito analgésico de Combfix é devido à ligação do princípio ativo, tramadol, ao receptor mu-opioides. Após administrações repetidas de opioides, pode ocorrer o desenvolvimento de tolerância, dependência física e dependência psicológica, mesmo nas doses recomendadas. Deve ser avaliado o risco de cada paciente para dependência e abuso de opioides antes de se prescrever Combfix e deve-se monitorar todos os pacientes que recebem Combfix em relação ao desenvolvimento destes comportamentos. Os riscos são maiores em pacientes com histórico pessoal ou familiar de abuso de substâncias (incluindo abuso ou dependência de drogas ou álcool) ou doença mental (por exemplo, depressão maior).

Você não deve utilizar Combfix se for dependente de opioides. O tramadol demonstrou reiniciar a dependência física em alguns pacientes que já foram dependentes de outros opioides.

#### Risco aumentado de hepatotoxicidade (dano no fígado) com uso de álcool

Alcoóltras crônicos podem estar sob risco aumentado de toxicidade hepática com o uso excessivo de paracetamol.

#### Tratamento da abstinência

Sintomas de abstinência podem ocorrer se o Combfix for descontinuado abruptamente, como ansiedade, sudorese (suor), insônia, rigidez, dor, náusea, tremores, diarreia, sintomas do trato respiratório superior

PH 4590 BU 03a VP SAP 400091000 0923



190 mm	
Produto/Product: COMBFIX	Cores/Colors
Código/Code: SAP 400091000	Preto/Black
Dimensional: 380x620 mm	Aprovado por/ Approved by
Data/Date: 19/09/2023	

O Fornecedor é responsável pela produção na íntegra e de acordo com o PDF aprovado. O Fornecedor não tem autorização de alterar qualquer informação deste documento. Qualquer divergência ou dúvida entre em contato com a Edição Gráfica Aché. The Supplier is responsible for production in full and in accordance with the approved PDF. The Supplier is not authorized to change any information in this document. Please contact us if you have any problem.

