DAISAN®

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

comprimidos revestidos

37,5 mg + 325 mg

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DAISAN®
cloridrato de tramadol + paracetamol
MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA.

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

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de **Daisan®** 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.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Daisan® é indicado para dores moderadas a severas de caráter agudo, subagudo e crônico.

2. 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 cloridrato de tramadol + paracetamol 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 cloridrato de tramadol + paracetamol 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 cloridrato de tramadol + paracetamol 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 cloridrato de tramadol + paracetamol 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 cloridrato de tramadol 37,5mg + paracetamol 325 mg 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 cloridrato de tramadol + paracetamol 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 (≥ 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 cloridrato de tramadol + paracetamol 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 cloridrato de tramadol + paracetamol 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.

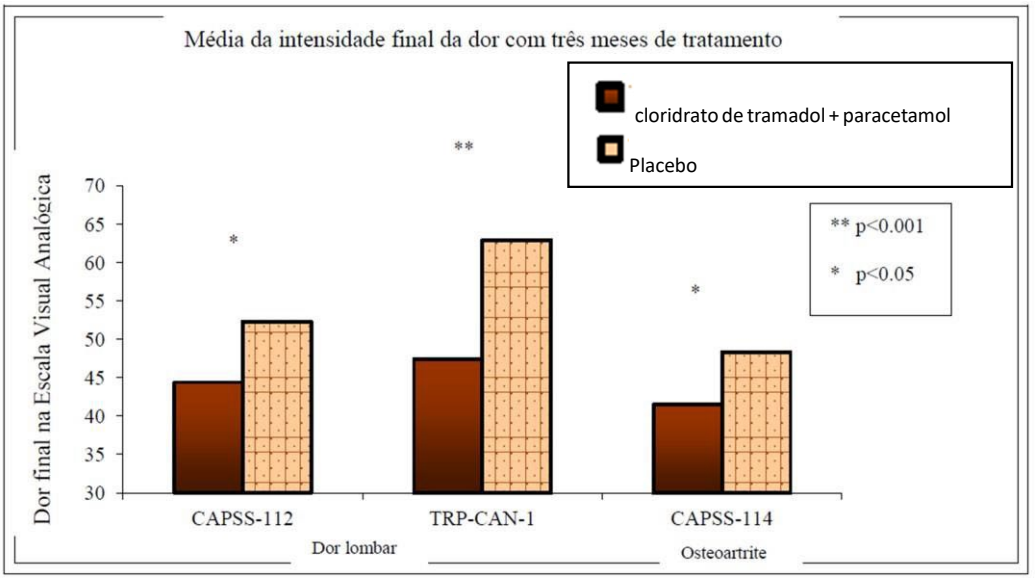
Tabela 1: Intensidade final da dor medida pela Escala Visual Analógica (100 mm), estudos de longa duração de dor de osteoartrite (CAPSS-114), dor lombar (TRP-CAN-1 e CAPSS-112)

Nº do estudo	**Idade média em anos (Faixa)**	**Desfecho primário**	**Teste**	**Comparador**
			cloridrato de tramadol + paracetamol	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
			cloridrato de tramadol + paracetamol 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
			cloridrato de tramadol + paracetamol 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
			cloridrato de tramadol + paracetamol 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.

3. 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

Geral

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 (t1/2) 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 cloridrato de tramadol + paracetamol em voluntários não mostraram interações medicamentosas significativas entre tramadol e paracetamol.

Absorção

O cloridrato de tramadol apresenta biodisponibilidade absoluta média de aproximadamente 75% após a administração de uma única dose oral de tramadol comprimido de 100 mg. A concentração plasmática máxima média de tramadol racêmico e M1 após administração de dois comprimidos de **Daisan®** ocorre aproximadamente duas e três horas, respectivamente, após a dose em adultossaudáveis.

A absorção oral de paracetamol após a administração de cloridrato de tramadol + paracetamol 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.

Efeito da alimentação

A administração oral de cloridrato de tramadol + paracetamol com alimentos não afeta de forma significativa a

concentração plasmática máxima ou a extensão de absorção de tramadol ou paracetamol, de modo que **Daisan®** pode ser tomado independentemente das refeições.

Distribuição
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 0,9 L/kg. Uma porção relativamente pequena (~20%) do paracetamol liga-se às proteínas plasmáticas.

Metabolismo
Os perfis de concentração plasmática de tramadol e seu metabólito M1 medidos após a administração de cloridrato de tramadol + paracetamol em voluntários, não mostraram alteração significativa comparado à administração de tramadol isolado. 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 diversas vias, incluindo a CYP2D6. Os pacientes que são metabolizadores ultrarrápidos 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 relatada na literatura de 1% a 10% em afro-americanos, americanos caucasianos, asiáticos e europeus (incluindo estudos específicos em gregos, húngaros e europeus do Norte) até cifras tão altas quanto 29% em Africanos / 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 forammenores.
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 glutationa 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 glutationa não têm atividade biológica. Em bebês prematuros, recém-nascidos e crianças pequenas, o conjugado de sulfato predomina.

Excreção
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 de **Daisan®.**
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.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Daisan® é contraindicado:
- em pacientes que demonstraram previamente hipersensibilidade ao tramadol, paracetamol ou a qualquer componente da fórmula deste produto ou aos opioides;
- em casos de intoxicações agudas pelo álcool, hipnóticos, narcóticos, analgésicos de ação central, opioides ou psicotrópicos;
- em pacientes em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (MAO) ou tratados com estes agentes nos últimos 14 dias;

- em pacientes com depressão respiratória significativa (vide "Advertências e Precauções").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Convulsões

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

- inibidores seletivos da recaptação da serotonina (antidepressivos ISRS ou anoréticos);
- antidepressivos tricíclicos (ATCs) 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 monoaminoxidase (IMAOs), neurolépticos ou outros fármacos que reduzem o limiar convulsivo.

O risco de convulsões também pode aumentar 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 anafiláticas

Pacientes com história de reações anafilactoides à codeína e a outros opioides podem estar sob risco aumentado e, portanto, não devem ser tratados com **Daisan®**.

Reações anafiláticas sérias e raramente fatais foram relatadas em pacientes que receberam terapia com tramadol.
Aconselhe os pacientes a procurar atendimento médico imediato caso desenvolvam algum sintoma de reação de hipersensibilidade.

Depressão respiratória

Pacientes com depressão respiratória significativa (vide "Contraindicações") ou asma brônquica aguda e grave apresentam maior risco de depressão respiratória com risco de vida, quando tratados com opioides. **Daisan®** só deve ser utilizado nesta população de pacientes em um ambiente monitorado e com disponibilidade de equipamento de ressuscitação.

Daisan® 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 naloxona for administrada, deve-se ter cautela, pois ela pode precipitar 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) (vide "Reações Adversas"). O uso de opioides aumenta o risco de ACS de maneira dose-dependente. Avalie os pacientes de maneira contínua em relação ao desenvolvimento recente de apneia do sono ou piora da apneia do sono existente. Nesses pacientes, considere reduzir ou interromper o tratamento com opioides, se apropriado, usando as melhores práticas para redução gradual de opioides. (vide "Posologia e Modo de Usar – Tratamento de abstinência" e "Advertências e Precauções – Tratamento de abstinência").

Metabolismo ultrarrápido do tramadol pela CYP2D6

Pacientes que são metabolizadores ultrarrápidos através da CYP2D6, podem converter o tramadol para seu metabólito ativo (M1) de maneira mais rápida e completa do que outros pacientes. Esta rápida conversão pode resultar em níveis séricos de M1 maiores que os esperados, o que pode levar a maior risco de depressão respiratória (vide "Superdose – Sintomas e sinais - tramadol"). Nesses pacientes, conhecidos como metabolizadores ultrarrápidos por CYP2D6, recomenda-se medicação alternativa, redução da dose e/ou monitorização frequente dos sinais de superdose por tramadol, tais como depressão respiratória (vide "Propriedades farmacocinéticas"). Mesmo com regimes de dose definidos em bula, pacientes metabolizadores ultrarrápidos podem apresentar depressão respiratória potencialmente fatal ou fatal, ou apresentar sinais de superdosagem (como sonolência extrema, confusão ou respiração superficial) (vide "Superdose – Sinais e sintomas, tramadol")

Uso com depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo álcool
O uso concomitante de tramadol (princípio ativo de **Daisan®**) com depressores do SNC, incluindo álcool, pode causar efeitos aditivos aos depressores do SNC, incluindo sedação profunda e depressão respiratória. **Daisan®** 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
Daisan® deve ser usado com cautela em pacientes compressão 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 **Daisan®**.
A administração de **Daisan®** pode complicar a avaliação clínica de pacientes com condições abdominais agudas.

Dependência de drogas e potencial de abuso
Daisan® contém tramadol como princípio ativo. Parte do efeito analgésico de **Daisan®** é atribuível à ligação do princípio ativo, tramadol, ao receptor mu-opioide. Após administrações repetidas de opioides, pode ocorrer o desenvolvimento de tolerância, dependência física e dependência psicológica, mesmo nas doses recomendadas. Avaliar o risco de cada paciente para dependência e abuso de opioides antes de prescrever **Daisan®** e monitorar todos os pacientes que recebem **Daisan®** em relação ao desenvolvimento destes comportamentos. Os riscos são maiores em pacientes com história pessoal ou familiar de abuso de substâncias (incluindo abuso ou dependência de drogas ou álcool) ou doença mental (por exemplo, depressão maior).
Daisan® não deve ser administrado a pacientes dependentes de opioides. O tramadol demonstrou reiniciar a dependência física em alguns pacientes previamente dependentes de outros opioides.

Risco aumentado de hepatotoxicidade com o uso de álcool
Alcoólatras crônicos podem estar sob risco aumentado de toxicidade hepática como uso excessivo de paracetamol.

Tratamento da abstinência
Sintomas de abstinência podem ocorrer se **Daisan® for descontinuado abruptamente.** Ataque de pânico, ansiedade grave, alucinação, parestesia, zumbido 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.

Uso com medicamentos serotoninérgicos
Daisan® deve ser usado com bastante cautela em pacientes sob tratamento com medicamentos serotoninérgicos ISRSs. O uso concomitante de tramadol com medicamentos serotoninérgicos, incluindo os ISRSs, aumenta o risco de eventos adversos, incluindo convulsões e síndrome serotoninérgica.

Disfunção renal
O cloridrato de tramadol + paracetamol 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 **Daisan®** seja aumentado, de forma a não exceder 2 comprimidos a cada 12 horas.

Disfunção hepática
O uso de **Daisan®** em pacientes com disfunção hepática grave não é recomendado.

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 cloridrato de tramadol + paracetamol, 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 inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) e resolvida com a descontinuação de **Daisan®** e do tratamento apropriado (por exemplo, restrição de fluidos). Durante o tratamento com **Daisan®**, monitorização de sinais e sintomas da hiponatremia é recomendado para pacientes com fatores de risco predisponentes.

Condições gastrointestinais
Pacientes com distúrbios do trato biliar ou histórico de cirurgia biliar devem ser monitorados quanto ao potencial desenvolvimento de pancreatite aguda.

Hiperprolactinemia
O uso prolongado de opioides pode estar associado ao aumento dos níveis de prolactina e à diminuição dos níveis de hormônios sexuais. Os sintomas podem incluir galactorreia, ginecomastia, impotência, diminuição da libido, infertilidade ou amenorreia. Se houver suspeita de hiperprolactinemia, recomenda-se a realização de exames laboratoriais apropriados e a descontinuação do tratamento com **Daisan®** deve ser considerada.

Insuficiência adrenal
Insuficiência adrenal tem sido relatada com o uso de opioides, mais frequentemente após uso prolongado. Os sintomas podem incluir náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, fraqueza, tontura ou pressão arterial baixa. Se houver suspeita de insuficiência adrenal, recomenda-se a realização de exames laboratoriais apropriados e a descontinuação do tratamento com **Daisan®** deve ser considerada.

Uso em crianças
A segurança e a eficácia de cloridrato de tramadol + paracetamol não foram estudadas na população pediátrica.

Precauções gerais
A dose recomendada de **Daisan®** não deve ser excedida.

Daisan® não deve ser coadministrado com outros produtos à base de tramadol ou paracetamol.

Uso na gravidez (Categoria C), lactação e fertilidade

Gravidez
Foi demonstrado que tramadol atravessa a placenta.
Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.
Não foi estabelecida a utilização segura durante a gravidez.
O uso prolongado de **Daisan®** ou outros opioides durante a gravidez, pode levar à síndrome de abstinência neonatal.
Este risco é particularmente aumentado durante o último trimestre da gravidez.

Lactação
O cloridrato de tramadol + paracetamol não é recomendado para mães que estejam amamentando pois a segurança em crianças e recém-nascidos não foi estudada.
O tramadol está sujeito ao mesmo metabolismo polimórfico que a codeína, estando os metabolizadores ultrarrápidos de substratos da CYP2D6 potencialmente expostos a níveis de O-desmetiltramadol (M1) de risco de vida. Pelo menos uma morte foi relatada em uma criança amamentada exposta a altos níveis de morfina no leite materno, porque a mãe era uma metabolizadora ultrarrápida de codeína. Um bebê amamentado por mãe metabolizadora ultrarrápida em uso de **Daisan®** pode ser potencialmente exposto a níveis elevados de M1 e apresentar depressão respiratória com risco de vida. Por este motivo, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com **Daisan®.**

Fertilidade
O uso crônico de opioides pode causar uma redução na fertilidade em mulheres e homens com potencial reprodutivo. Não é conhecido se esses efeitos na fertilidade podem ser revertidos.

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

Daisan® pode afetar a habilidade mental ou física necessária para a realização de tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base em suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, o tramadol e o paracetamol exibem potencial para interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Os vários tipos de interação, recomendações gerais associadas e listas de exemplos são descritos abaixo. Essas listas de exemplos não são abrangentes e, portanto, recomenda-se que a bula de cada medicamento coadministrado com tramadol e paracetamol seja consultada para informações relacionadas às vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas com relação à coadministração.

Tabela 2: Interações medicamentosas com Daisan®

Inibidores da CYP2D6	
Mecanismo:	Inibição enzimática, resultando em diminuição da taxa de metabolismo do tramadol
Impacto Clínico:	A utilização concomitante de inibidores da CYP2D6 e **Daisan®** pode resultar em aumento da concentração plasmática de tramadol e em diminuição da concentração plasmática de M1, particularmente quando é adicionado um inibidor após ter-se alcançado uma dose estável de **Daisan®**. Como M1 é um agonista opioide-μ mais potente, a diminuição da exposição ao M1 pode resultar em diminuição dos efeitos terapêuticos e resultar em sinais e sintomas de abstinência ao opioide em pacientes que desenvolveram dependência física ao tramadol. O aumento da exposição ao tramadol pode resultar em efeitos terapêuticos aumentados ou prolongados e em aumento do risco de eventos adversos graves, incluindo convulsões e síndrome serotoninérgica. Após descontinuar um inibidor do CYP2D6, à medida que os efeitos do inibidor diminuem, a concentração plasmática de tramadol diminuirá e a concentração plasmática de M1 aumentará, o que poderá aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos, mas também aumentar as reações adversas relacionadas à toxicidade dos opiáceos, podendo causar depressão respiratória potencialmente fatal (vide "Propriedades farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas").
Intervenção:	Se for necessário o uso concomitante de um inibidor da CYP2D6, acompanhe atentamente os pacientes quanto às reações adversas, incluindo abstinência aos opiáceos, convulsões e síndrome serotoninérgica (vide "Advertências e Precauções - Metabolismo ultrarrápido do tramadol pela CYP2D6"). Se um inibidor da CYP2D6 for descontinuado, considere reduzir a dose de **Daisan®** até que seja alcançada a estabilidade dos efeitos do medicamento. Acompanhe os pacientes de perto para eventos adversos, incluindo depressão respiratória e sedação.

Exemplos	Quinidina, fluoxetina, paroxetina, amitriptilina e bupropiona
Inibidores da CYP3A4	
Mecanismo:	Inibição enzimática, resultando em diminuição da taxa de metabolismo do tramadol
Impacto Clínico:	A utilização concomitante de **Daisan®** e um inibidor da CYP3A4 pode aumentar a concentração plasmática do tramadol e resultar em maior metabolismo via CYP2D6 e níveis mais elevados de M1. Após a interrupção de um inibidor da CYP3A4, à medida que os efeitos do inibidor diminuem, a concentração plasmática de tramadol diminui, resultando em diminuição da eficácia dos opiáceos e, possivelmente, em sinais e sintomas de abstinência aos opioides em pacientes que desenvolveram dependência física ao tramadol.

Intervenção:	Se o uso concomitante for necessário, considerar a redução da dose de **Daisan®** até que se alcance estabilidade nos efeitos do medicamento. Acompanhe os pacientes de perto quanto ao risco aumentado de eventos adversos graves, incluindo convulsões e síndrome serotoninérgica, e reações adversas relacionadas à toxicidade de opioides, incluindo depressão respiratória potencialmente fatal, particularmente quando um inibidor é adicionado após a dose estável de **Daisan®** ser alcançada. Se um inibidor da CYP3A4 for descontinuado, considere aumentar a dose de **Daisan®** até que seja alcançada a estabilidade dos efeitos da droga e acompanhe os pacientes quanto a sinais e sintomas de abstinência ao opioide.
Exemplos	Antibióticos macrolídeos (por exemplo, eritromicina), agentes antifúngicos azólicos (por exemplo, cetoconazol), inibidores de protease (por exemplo, ritonavir).
Indutores da CYP3A4	
Mecanismo:	Indução enzimática, resultando em aumento da taxa de metabolismo do tramadol.
Impacto Clínico:	O uso concomitante de **Daisan®** e de um indutor da CYP3A4 pode diminuir a concentração plasmática de tramadol, resultando em diminuição da eficácia ou início de síndrome de abstinência em pacientes que desenvolveram dependência física ao tramadol. Após descontinuar um indutor da CYP3A4, à medida que os efeitos do indutor diminuem, a concentração plasmática de tramadol aumenta, o que pode aumentar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como as reações adversas, podendo causar depressão respiratória grave, convulsões e síndrome serotoninérgica.
Intervenção:	Se o uso concomitante for necessário, considere aumentar a dose de **Daisan®** até que seja alcançada a estabilidade dos efeitos do medicamento. Acompanhe os pacientes em buscade sinais de abstinência a opioides.
	Se um indutor da CYP3A4 for descontinuado, considere a redução da dose de **Daisan®** e monitore convulsões, a síndrome serotoninérgica, sinais de sedação e depressãorespiratória. Pacientes que tomam carbamazepina, um indutor da CYP3A4, podem ter efeito analgésico significativamente reduzido do tramadol. Como a carbamazepina aumenta o metabolismo do tramadol, e devido ao risco de convulsão associado ao tramadol, a administração concomitante de **Daisan®** e carbamazepina não é recomendada.
Exemplos:	Rifampicina, carbamazepina, fenitoína
Benzodiazepínicos e outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) incluindo álcool	
Mecanismo:	Efeito farmacodinâmico aditivo ou sinérgico

Impacto Clínico:	O uso concomitante de tramadol com depressores do sistema nervoso central, como benzodiazepínicos e outros sedativos/hipnóticos, agentes anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes, opioides ou álcool, pode produzir efeitos depressores do SNC aditivos, como sedação profunda e depressão respiratória. Se o uso concomitante de **Daisan®** com um depressor do SNC for clinicamente necessário, utilize as menores doses efetivas e pelo menor tempo de ambos os medicamentos e siga atentamente os pacientes em busca de sinais de depressão respiratória. Devido ao efeito farmacodinâmico aditivo, o uso concomitante de benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC, incluindo o álcool, pode aumentar o risco de hipotensão, depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte.
Intervenção:	Limitar a prescrição concomitante desses medicamentos para uso em pacientes para os quais opções alternativas de tratamento são inadequadas. Limite as dosagens e duração ao mínimo necessário. Acompanhe os pacientes atentamente quanto a sinais de depressão respiratória e sedação (vide "Advertências e Precauções").
Exemplos:	Benzodiazepínicos e outros sedativos/hipnóticos, tranquilizantes, relaxantes musculares, anestésicos gerais, outros opioides, álcool.
Medicamentos Serotoninérgicos	
Mecanismo:	Efeito farmacodinâmico aditivo ou sinérgico
Impacto Clínico:	O uso concomitante de tramadol com medicamentos serotoninérgicos aumenta o risco de eventos adversos, incluindo convulsões e síndrome serotoninérgica.
Intervenção:	Tenha cautela ao administrar **Daisan®** em pacientes que estejam tomando medicamentos serotoninérgicos e monitore sinais de eventos adversos. Descontinuar o **Daisan®** caso se suspeite de síndrome serotoninérgica.
Exemplos:	Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs), antidepressivos tricíclicos (ATCs), triptanos, antagonistas do receptor 5-HT3, medicamentos que afetam o sistema neurotransmissor de serotonina (por exemplo, mirtazapina e trazodona).
Inibidores da monoamina oxidase (IMAOs)	
Mecanismo:	Efeito farmacodinâmico aditivo ou sinérgico
Impacto Clínico:	A utilização concomitante de **Daisan®** com inibidores da MAO, ou a utilização no prazo de 14 dias após sua descontinuação, é contraindicada devido ao risco aumentado de convulsões e síndrome serotoninérgica (vide "Contraindicações"). As interações de IMAO com opioides podem manifestar-se como síndrome serotoninérgica (vide "Advertências e precauções - Uso com inibidores de recaptação de serotonina") ou toxicidade por opioides (por exemplo, depressão respiratória, coma) (vide "Advertências e precauções - Depressão respiratória").
Intervenção:	Não use **Daisan®** em pacientes que tomam inibidores da MAO ou dentro de 14 dias após o término de tal tratamento.
Exemplos:	fenelzina, tranilcipromina, linezolida
Varfarina	

Impacto Clínico:	Conforme clinicamente apropriado, avaliação periódica do tempo de protrombina deve ser realizada quando **Daisan®** e esses agentes são administrados concomitantemente devido a relatos de aumento da Razão Normalizada Internacional (INR) em alguns pacientes. A vigilância pós-comercialização do tramadol revelou relatos raros de alteração do efeito da varfarina, incluindo elevação do tempo de protrombina. Houve vários relatos sugestivos de que o paracetamol pode produzir hipoprotrombinemia quando administrado comcompostos do tipo varfarina.
Intervenção:	Monitore o tempo de protrombina dos pacientes em tratamento com varfarina em busca de sinais de interação e ajuste a dose de varfarina, conforme necessário.
Flucloxacilina	
Mecanismo:	Efeito farmacodinâmico aditivo ou sinérgico
Impacto clínico:	Acidose metabólica de alto gap aniônico (AMAGA) do ácido piroglutâmico (5-oxoprolinemia) tem sido relatado com o uso concomitante de doses terapêuticas de paracetamol e flucloxacilina. Pacientes relatados como de maior preocupação são mulheres idosas com doenças subjacentes como sepse, anormalidades da função renal e desnutrição. A maioria dos pacientes melhoram após interromper a utilização de um ou deambos os medicamentos.
Intervenção:	Cuidado deve ser exercido quando flucloxacilina é utilizado concomitante com paracetamol, uma vez que a ingestão concomitante tem sido associada como AMAGA, especialmente em pacientes com fatores de risco. Descontinue **Daisan®** e/ou flucloxacilina se houve suspeita de AMAGA.
Cimetidina	
Impacto Clínico:	A administração concomitante de tramadol e cimetidina não resulta em alterações clinicamente significativas na farmacocinética 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 microssomas 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 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. **Daisan®** deve ser usado com cautela e os pacientes monitorados cuidadosamente.

Interação com alimentos

A administração de cloridrato de tramadol + paracetamol com alimentos não afeta de forma significativa a sua taxa ou extensão de absorção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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.

Características físicas e organolépticas
Comprimido revestido oblongo de cor amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração

Os comprimidos de **Daisan®** devem ser administrados por via oral.

Daisan® pode ser administrado independentemente das refeições.

Posologia

A dose diária máxima de **Daisan®** 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 menor dose eficaz deve ser usada pelo menor período de tempo.
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, **Daisan®** 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 coma dose terapêutica completa (1-2 comprimidos a cada 4-6 horas), até o máximo de 8 comprimidos ao dia.

Tratamento de Abstinência
Não pare de usar **Daisan®** abruptamente. Os sintomas de abstinência podem ser aliviados pela redução gradual da medicação (vide "Advertências e precauções – Tratamento de abstinência").

Populações especiais

- Uso em crianças

A segurança e a eficácia de **Daisan®** não foram estudadas na população pediátrica.

- Idosos (65 anos ou mais)
Não foram observadas diferenças gerais em relação à segurança ou à farmacocinética entre indivíduos ≥ 65 anos de idade e indivíduos mais jovens.

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

- Insuficiência hepática
Não é recomendado o uso de **Daisan®** em pacientes com insuficiência hepática grave.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Visão Geral das Reações Adversas ao Medicamento
Os efeitos adversos dos comprimidos de **Daisan®** (cloridrato de tramadol e paracetamol) são similares aos de outros analgésicos opioides e representam uma extensão dos efeitos farmacológicos da classe de medicamentos. Os principais riscos dos opioides incluem depressão do sistema respiratório e nervoso central e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca.
Os efeitos adversos mais frequentemente observados com **Daisan®** são dores de cabeça, tonturas, náuseas,

constipação e sonolência, conforme apresentado na Tabela 3.

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.

O cloridrato de tramadol + paracetamol foi administrado a 1.597 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 gastrintestinal. Estes são efeitos comuns associados a outros fármacos com atividade agonista opioide.

Tabela 3. Eventos adversos relatados em pelo menos 2% dos indivíduos que receberam cloridrato de tramadol + paracetamol para dor crônica[a] e com incidência maior que o placebo.

Sistema corpóreo Eventos Adversos	**cloridrato de tramadol + paracetamol** (N=481)	Placebo(N=479) %
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 gastrintestinal		
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
Sudoreseaumentada	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 2.836 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 gastrintestinal: 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) emergentes do tratamento 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 3.

Sedação: A sedação é um efeito colateral comum dos analgésicos opioides, especialmente em indivíduos sem uso anterior de opioides. Sedação também pode ocorrer, em parte, porque os pacientes geralmente se recuperam de uma fadiga prolongada após alívio de dor persistente. A maioria dos pacientes desenvolve tolerância aos efeitos sedativos dos opioides dentro de três a cinco dias e, se a sedação não for excessiva, não necessitará de nenhum tratamento, apenas deve-se garantir a segurança do paciente. Se a sedação excessiva persistir além de alguns dias, a dose do opioide deve ser reduzida e as causas alternativas devem ser investigadas. Algumas delas são: medicamentos concomitantes depressores do sistema nervoso central, disfunção hepática ou renal, metástases cerebrais, hipercalcemia e insuficiência respiratória. Se for necessário reduzir a dose, pode-se aumentar cuidadosamente novamente após três ou quatro dias se for óbvio que a dor não está bem controlada. Tontura e instabilidade podem ser causadas por hipotensão postural, particularmente em pacientes idosos ou debilitados, e podem ser aliviadas se o paciente se deitar.

Náusea e vômito: Náusea é um efeito colateral comum no início da terapia com analgésicos opioides e acredita-se que ocorra por ativação da zona de gatilho do quimiorreceptor, estimulação do aparelho vestibular e pelo retardo do esvaziamento gástrico. A prevalência de náusea diminui após o tratamento continuado com analgésicos opioides. Ao instituir terapia com opioide para dor crônica, a prescrição rotineira de um antiemético deve ser considerada. No paciente com câncer, a investigação da náusea deve incluir causas como constipação intestinal, obstrução intestinal, uremia, hipercalcemia, hepatomegalia, invasão tumoral do plexo celíaco e uso concomitante de medicamentos com propriedades emetogênicas. Náusea persistente que não responde à redução da dose pode ser causada por estase gástrica induzida por opioides e pode ser acompanhada por outros sintomas, incluindo anorexia, saciedade precoce, vômito e plenitude abdominal. Esses sintomas respondem ao tratamento crônico com agentes procinéticos gastrintestinais.

Constipação: Praticamente todos os pacientes ficam constipados enquanto tomam opioides de forma persistente. Em alguns pacientes, particularmente nos idosos ou acamados, pode ocorrer impactação fecal. É essencial alertar os pacientes quanto a isso e instituir um regime apropriado para controle intestinal no início da terapia prolongada com opioides. Laxantes estimulantes, amolecedores de fezes e outras medidas apropriadas devem ser usadas conforme necessário. Como a impactação fecal pode se apresentar como diarreia paradoxal, a presença de constipação deve ser excluída em pacientes em tratamento com opioide antes do início do tratamento para diarreia.

Os seguintes efeitos adversos ocorrem menos frequentemente com analgésicos opioides e incluem aqueles relatados em estudos clínicos com **Daisan®**, relacionados ou não ao tramadol e paracetamol.

Reações Adversas Medicamentosas Menos Comuns nos Estudos Clínicos (<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 gastrintestinal: 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 à base de tramadol e cuja relação de causalidade não foi bem determinada 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, agravamento da asma e sangramento gastrintestinal. 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 recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da MAO. A experiência pós-comercialização como uso de produtos que contenham tramadol incluiu raros relatos de delírio, miose, midríase, transtornos da fala e, muito raramente, de transtornos de movimento, incluindo discinesia e distonia. A vigilância pós-comercialização revelou raras alterações do efeito da varfarina, incluindo elevação do tempo de protrombina. QT prolongado no eletrocardiograma, fibrilação ventricular e taquicardia ventricular foram relatados durante o uso pós-comercialização.
Foram relatados muito raramente casos de hipoglicemia em pacientes fazendo uso de tramadol. A maioria dos relatos foi em pacientes com fatores de risco predisponentes, incluindo diabetes ou insuficiência renal, ou em pacientes idosos. Deve-se ter cautela ao prescrever tramadol a pacientes diabéticos. Monitorização mais frequente dos níveis de glicose no sangue pode ser apropriada, inclusive no início ou no aumento da dose.
Casos de hiponatremia e/ou SIADH foram notificados muito raramente em pacientes 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.

Deficiência androgênica: O uso crônico de opioides pode influenciar o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, levando à deficiência androgênica que pode se manifestar como libido baixa, impotência, disfunção erétil, amenorreia ou infertilidade. O papel dos opioides na síndrome clínica do hipogonadismo é desconhecido, porque os vários estressores clínicos, físicos, de estilo de vida e psicológicos que podem influenciar os níveis dos hormônios gonadais não foram adequadamente controlados nos estudos realizados até o momento. Pacientes com sintomas de deficiência de andrógenos devem ser submetidos a avaliação laboratorial.

Outros eventos adversos clinicamente significativos previamente relatados em estudos clínicos ou relatos pós-

comercialização com paracetamol
Reações alérgicas (principalmente erupção cutânea) 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Ingestão acidental
A ingestão acidental de tramadol pode resultar em depressão respiratória e convulsões devido a uma superdose de tramadol. Depressão respiratória e convulsões foram relatadas em uma criança após a ingestão de um único comprimido.
Fatalidades devido à superdose de tramadol também foram relatadas.

Sintomas e sinais
Uma vez que **Daisan®** 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 da superdose de tramadol incluem depressão respiratória e/ou convulsões e do paracetamol, observados dentro das primeiras 24 horas, incluem: irritação gastrintestinal, anorexia, náusea, vômito, mal-estar, palidez e diaforese.

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 superdose.

paracetamol
O paracetamol na superdose maciça pode causar toxicidade hepática em alguns pacientes. Os primeiros sintomas após uma superdose potencialmente hepatotóxica podem incluir: irritação gastrintestinal, anorexia, náuseas, vômitos, mal-estar, palidez e diaforese. 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 **Daisan®** pode ser uma superdose polimedicamentosa potencialmente letal, e recomenda-se consultar especialistas apropriados, se disponível.
Embora a naloxona reverta alguns, mas não todos, os sintomas 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 **Daisan®**, deve-se dar atenção inicial à manutenção adequada da ventilação juntamente com tratamento geral de suporte. Dado que as estratégias para o controle da superdose evoluem continuamente, é aconselhável entrar em contato com uma central de controle de intoxicação para obter 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. Entubação endotraqueal deve realizada quando necessário, para fornecer respiração assistida.
Em pacientes adultos e pediátricos, ou em qualquer indivíduo que apresente 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 ser tratado 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 intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

Reg.	MS.: 1.0454.0183
Farm. Resp.:	Dra. Emile Oliveira Mariano CRF – SP N° 58.033
Fabricado e embalado por:	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Via Dutra, km 222,2 Guarulhos - SP CNPJ 60.659.463/0001-91 Indústria Brasileira
	ou
Embalado por:	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Rod. PE -0 09, 5601 - Cabo de Santo Agostinho – PE CNPJ 60.659.463/0030-26 Indústria Brasileira
Registrado por:	DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA. Alameda Xingu, 766 Alphaville – Barueri – SP CNPJ nº 60.874.187/0001-84 Indústria Brasileira
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)	0800 055 6596

www.daiichisankyo.com.br

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

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

DAIS_COM_VPS_12

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/03/2017	0432649/17-1	SIMILAR - InclusãoInicial de Texto deBula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 (37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
23/03/2017	0465810/17-8	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3. Quando não devo usareste Medicamento? 4. O que devo saberantes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males queeste medicamento podeme causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do quea indicada deste medicamento? Dizeres legais	VP	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 (37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
							3. Característicasfarmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo deusar 10. Superdose Dizeres legais	VPS	
14/06/2017	1186711/17-6	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento podeme causar?	VP	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 (37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
							3. Característicasfarmacológicas 5. Advertências eprecauções 6. Interações medicamentosas	VPS	

22/02/2019	0169029/19-9	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3. Quando não devo usareste Medicamento? 4. O que devo saberantes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento podeme causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 (37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
							3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas 10. Superdose	VPS	

18/11/2019	3179049/19-6	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais	VP	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 (37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
							5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas Dizeres legais	VPS	

30/04/2021	1655224/21-5	SIMILAR – Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. Reações Adversas	VPS	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 (37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
01/02/2022	0403080/22-3	SIMILAR – Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 (37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
							6.Interações Medicamentosas	VPS	
14/04/2022	2416450/22-1	SIMILAR – Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 (37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
21/12/2022	5077483/22-1	SIMILAR – Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2022	5054830/22-1	10507 - SIMILAR - Modificação Pós-Registro - CLONE	15/12/2022	Dizeres Legais	VP/VPS	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 (37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
11/05/2023	0474658/23-6	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2019	0406274/19-4	11315 -Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos -GESEF	23/01/2023	2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 (37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
							3.Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 6.Interações Medicamentosas	VPS	

04/09/2023	0939207/23-1	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
							5. Advertências e Precauções	VPS	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
25/04/2024	0543431/24-0	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
							5. Advertências e Precauções	VPS	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
29/05/2024	-	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	(37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 (37,5 + 325,0) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20