

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tramal 50 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa: cloridrato de tramadol

Uma cápsula contém 50 mg de cloridrato de tramadol.

Excipiente com efeito conhecido: Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula amarelo/amarelo, brilhante e oblonga.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da dor moderada a intensa.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A posologia deve ser adaptada à intensidade da dor e à sensibilidade do doente. Deve ser preferencialmente escolhida a dose analgésica mais baixa. Não se devem exceder doses diárias de 400 mg de substância ativa, exceto em circunstâncias clínicas especiais. No entanto doses de 800 mg/dia no pós-operatório, ou mesmo superiores em casos de dor oncológica, são bem tolerados.

Salvo prescrição médica em contrário, Tramal cápsulas deve ser administrado da seguinte maneira:

Adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade

A dose habitual de Tramal cápsulas é de 50-100 mg (1-2 cápsulas), de cloridrato de tramadol cada 6-8 horas, devendo ser ajustada à resposta (ver secção 5.1).

O tramadol não deve, sob nenhuma circunstância, ser administrado para além do tempo estritamente necessário. Se o tratamento crónico da dor com tramadol for necessário, em virtude da natureza e gravidade da doença, deverá ser realizada uma monitorização regular e criteriosa (se necessário com interrupções no tratamento), por forma a determinar quando e em que extensão é necessário mais tratamento.

População pediátrica

Devido à sua dosagem, Tramal cápsulas não está indicado para crianças com idade inferior a 12 anos.

Idosos

Em idosos até aos 75 anos de idade sem insuficiência hepática ou renal, clinicamente estabelecida, não é geralmente necessário qualquer ajuste posológico. Em idosos com mais de 75 anos de idade pode verificar-se um prolongamento da eliminação. Por isso, se necessário, os intervalos entre as doses devem ser prolongados em função das necessidades do doente.

Doentes com insuficiência renal/diálise e disfunção hepática

Em doentes com insuficiência renal e/ou hepática a eliminação do tramadol encontra-se prolongada. Nestes doentes o prolongamento do intervalo entre tomas deverá ser criteriosamente considerado, em função das necessidades do doente. Em casos graves de insuficiência renal ou hepática não se recomenda a utilização de Tramal cápsulas.

Modo de administração

As cápsulas devem ser engolidas inteiras, sem serem divididas ou mastigadas, com uma quantidade de líquido suficiente, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Tramal cápsulas está contraindicado:

- em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- em caso de intoxicações agudas pelo álcool, hipnóticos, analgésicos, opiáceos ou fármacos psicotrópicos;
- em doentes que estejam a ser tratados com inibidores da MAO ou que tomaram estes fármacos nos últimos 14 dias (ver secção 4.5);
- em doentes com epilepsia não adequadamente controlada por tratamento
- no tratamento do síndrome de privação dos narcóticos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tramadol deve ser utilizado com especial cuidado em doentes com dependência de opiáceos, em doentes com lesões cranianas, em estado de choque, com grau reduzido de consciência de causa desconhecida, com perturbações do centro respiratório ou da função respiratória e com pressão intracraniana aumentada.

Em doentes sensíveis aos opiáceos, o tramadol deve ser administrado com precaução.

A utilização concomitante de Tramal e medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas poderá resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante destes medicamentos sedativos deve reservar-se aos doentes para os quais não são possíveis opções de tratamento alternativas. Se for tomada uma decisão no sentido de prescrever Tramal concomitantemente com medicamentos sedativos, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa de Tramal e a duração do tratamento concomitante deve ser o mais curta possível.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. A este respeito, recomenda-se vivamente informar os doentes e os seus cuidadores para estarem atentos a estes sintomas (ver secção 4.5).

O tratamento deve ser criterioso em doentes com depressão respiratória ou em doentes que utilizem concomitantemente medicamentos depressores do SNC (ver secção 4.5), ou se a dose recomendada é significativamente excedida (ver secção 4.9), dado que a possibilidade de depressão respiratória não pode ser excluída nestas situações.

Foram reportadas convulsões em doentes tratados com doses recomendadas de tramadol. Este risco pode aumentar se as doses de tramadol excederem o limite máximo diário recomendado (400 mg). Além disso, o tramadol pode aumentar o risco de convulsões em doentes medicados com outros fármacos suscetíveis de diminuir o limiar convulsivante (ver secção 4.5). Doentes com epilepsia ou os que se mostrem suscetíveis de sofrer convulsões, só devem ser tratados com tramadol se existir uma necessidade clínica imperiosa.

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

O tramadol não é apropriado como terapêutica de substituição em doentes dependentes de opioides. Embora seja um agonista opioide o tramadol não suprime os sintomas de privação da morfina.

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

Metabolismo via CYP2D6

O tramadol é metabolizado pela enzima hepática CYP2D6. Se o doente tiver uma deficiência ou uma total ausência desta enzima, poderá não ser obtido um efeito analgésico adequado. As estimativas indicam que até 7% da população caucasiana pode ter esta deficiência. Contudo, se o doente for um metabolizador ultrarrápido, existe o risco de desenvolver efeitos secundários de toxicidade opioide, mesmo nas doses habitualmente prescritas.

Os sintomas gerais de toxicidade opioide incluem confusão, sonolência, respiração superficial, contração das pupilas, náuseas, vômitos, obstipação e falta de apetite. Em casos graves, tal pode incluir sintomas de depressão circulatória e respiratória, que podem constituir perigo de vida e, em casos muito raros, ser fatais. As estimativas da prevalência de metabolizadores ultrarrápidos em diferentes populações são resumidas a seguir:

População	Prevalência (%)
Africana/Etíope	29%
Afro-americana	3,4% a 6,5%
Asiática	1,2% a 2%
Caucasiana	3,6% a 6,5%
Grega	6,0%
Húngara	1,9%
Norte da Europa	1% a 2%

Utilização pós-operatória em crianças

Na literatura publicada há relatos de casos em que o tramadol administrado a crianças, no pós-operatório de uma amigdalectomia e/ou adenoidectomia para a apneia obstrutiva do sono, levou a efeitos adversos raros, mas potencialmente fatais. Devem ser tomadas precauções extremas quando o tramadol é administrado a crianças para o alívio da dor pós-operatória, sendo necessária uma monitorização cuidadosa para a deteção de sintomas de toxicidade opioide, incluindo depressão respiratória.

Crianças com função respiratória comprometida

A utilização do tramadol não é recomendada em crianças cuja função respiratória possa estar comprometida, incluindo distúrbios neuromusculares, condições cardíacas ou respiratórias graves, infeções do trato respiratório superior ou pulmonares, politraumatismo ou procedimentos cirúrgicos extensos. Estes fatores podem agravar os sintomas de toxicidade opioide.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tramadol não deve ser associado aos inibidores da MAO (ver secção 4.3).

Em doentes tratados com inibidores da MAO nos 14 dias anteriores ao uso do opioide petidina, observaram-se interações com risco de vida, a nível do sistema nervoso central, função respiratória e cardiovascular. Não são de excluir as mesmas interações com os inibidores da MAO durante o tratamento com Tramal cápsulas.

A utilização simultânea de tramadol com outras substâncias depressoras do sistema nervoso central, incluindo o álcool, poderá potenciar os respetivos efeitos sobre o sistema nervoso central (ver secção 4.8).

A utilização concomitante de opioides com medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor do SNC aditivo.

A dose de Tramal e a duração da utilização concomitante devem ser limitadas (ver secção 4.4).

Os resultados obtidos em estudos farmacocinéticos mostram que é pouco provável que a administração prévia ou simultânea de cimetidina (inibidor enzimático) provoque interações clinicamente relevantes. A administração concomitante ou prévia de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e encurtar a duração da ação terapêutica.

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

O uso terapêutico concomitante de tramadol e fármacos serotoninérgicos, tais como, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), inibidores seletivos da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSNs), inibidores da MAO (ver secção 4.3), antidepressivos tricíclicos e mirtazapina pode causar toxicidade serotoninérgica. É provável que ocorra síndrome serotoninérgica quando se observa uma das seguintes manifestações:

- Clónus espontâneo
- Clónus ocular ou induzido com agitação ou diaforese
- Tremor e hiperreflexia
- Hipertonia e temperatura corporal > 38°C com clónus ocular ou induzido.

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

A administração concomitante de tramadol e derivados cumarínicos (ex.: varfarina) deve ser efetuada com cuidado uma vez que foram relatados casos de aumento do INR com possível hemorragia e equimoses em alguns doentes.

Outros fármacos dotados de conhecida ação inibitória sobre o CYP3A4, como o cetoconazole e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-desmetilação) e provavelmente inibir o metabolismo do metabolito ativo O-

desmetilado. O significado clínico de uma interação deste género não foi ainda investigado (ver secção 4.8 “Efeitos indesejáveis”).

Num número limitado de estudos, a administração pré e pós-cirúrgica do antiemético antagonista do 5-HT₃, ondansetrom, conduziu a um aumento da necessidade de tramadol em doentes com dor pós-cirúrgica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estudos realizados em animais revelaram que doses muito elevadas de tramadol afetam o desenvolvimento dos órgãos, a ossificação e a mortalidade neonatal. Não foram observados efeitos teratogénicos. O tramadol atravessa a placenta. Existem poucos dados que evidenciem a segurança do uso do tramadol durante a gravidez. Assim, o tramadol não deve ser administrado a mulheres grávidas.

O tramadol - administrado antes ou no decurso do parto - não afeta a contractilidade uterina. No recém-nascido podem verificar-se alterações da frequência respiratória que, geralmente, não têm significado clínico. O uso crónico durante a gravidez pode originar sintomas de privação no recém-nascido.

Amamentação

Aproximadamente 0,1% da dose materna de tramadol é excretada no leite materno. No período pós-parto imediato, uma dose diária oral materna de até 400 mg corresponde a uma quantidade média de tramadol, ingerida pelos lactentes, de 3% da dose materna ajustada ao peso. Por este motivo, o tramadol não deve ser utilizado durante o aleitamento ou, em alternativa, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com tramadol. A descontinuação da amamentação não é geralmente necessária na sequência de uma dose única de tramadol.

Fertilidade

A vigilância pós comercialização não sugere um efeito do tramadol sobre a fertilidade. Estudos realizados em animais não mostraram um efeito do tramadol sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Mesmo quando tomado de acordo com as instruções, o tramadol pode causar efeitos como sonolência e tonturas, e deste modo alterar as reações de condutores e operadores de máquinas. Isto é aplicável especialmente quando se administra tramadol com álcool ou outras substâncias psicotrópicas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos mais frequentemente referidos são náuseas e tonturas, ambos ocorrendo em mais de 10% dos doentes.

As frequências são definidas do seguinte modo:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

Frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Muito raros: $< 1/10.000$

Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis.

Doenças do sistema imunitário

Raros: reações alérgicas (p.ex. dispneia, broncoespamos, sibilos, edema angioneurótico) e anafilaxia.

Cardiopatias

Pouco frequentes: regulação cardiovascular (palpitações, taquicardia). Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer em especial quando da administração intravenosa e em doentes sujeitos a stress físico.

Raro: bradicardia.

Exames complementares de diagnóstico

Raro: aumento da pressão arterial.

Vasculopatias

Pouco frequentes: regulação cardiovascular (hipotensão postural e colapso cardiovascular).

Estas reações adversas podem ocorrer principalmente na administração intravenosa e nos doentes que estão fisicamente fatigados.

Doenças do sistema nervoso

Muito frequente: tonturas

Frequentes: cefaleias, sonolência

Raros: parestesia, tremores, convulsões, contrações involuntárias dos músculos, coordenação anómala, síncope, perturbações na fala.

Ocorreram convulsões sobretudo após a administração de doses altas de tramadol ou após a administração concomitante de fármacos capazes de diminuir o limiar convulsivante (ver secção 4.4 e secção 4.5).

Doenças do metabolismo e da nutrição

Raro: alterações do apetite.

Desconhecido: hipoglicémia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Raros: alucinações, estado confusional, distúrbios do sono, delírio, ansiedade e pesadelos.

Após a administração de tramadol podem ocorrer efeitos indesejáveis psíquicos, cuja intensidade e natureza variam de indivíduo para indivíduo (consoante a personalidade e duração do tratamento). Estes incluem alterações de humor (geralmente humor eufórico, ocasionalmente disforia), alteração da atividade (normalmente diminuição, por vezes intensificação) e alterações da capacidade cognitiva e sensorial (por exemplo, indefinição decisional, distúrbios da percepção). Pode verificar-se dependência do medicamento. Os sintomas próprios das reações de privação, semelhantes aos que ocorrem durante a descontinuação de opiáceos, podem manifestar-se do seguinte modo: agitação, ansiedade, nervosismo, insónias, hipercinésia, tremor e sintomas gastrointestinais. Outros sintomas que foram observados muito raramente com a descontinuação do tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, acufenos e sintomas invulgares do SNC (por exemplo, confusão, delírio, despersonalização, desrealização, paranoia).

Afeções oculares

Raros: miose, visão turva, midríase.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raros: depressão respiratória, dispneia.

Se as doses recomendadas forem consideravelmente excedidas e simultaneamente forem administradas outras substâncias com ação depressora central (ver secção 4.5) pode ocorrer depressão respiratória.

Foi mencionado o agravamento da asma, embora não tenha sido estabelecida qualquer relação causal.

Doenças gastrointestinais

Muito frequente: náuseas

Frequentes: vômitos, obstipação, secura da boca

Pouco frequentes: esforços para vomitar, desconforto gastrointestinal (sensação de pressão no estômago, distensão abdominal), diarreia.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequente: hiperidrose.

Pouco frequentes: reações cutâneas (prurido, exantema, urticária).

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Raro: fraqueza motora.

Afeções hepatobiliares

Em casos isolados foi notificado enzimas hepáticas elevados numa relação temporal com a utilização terapêutica de tramadol.

Doenças renais e urinárias

Raros: perturbações da micção (disúria e retenção urinária).

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequente: fadiga

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

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

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Em princípio, uma intoxicação pelo tramadol deverá provocar os mesmos sintomas que se observam com outros analgésicos de ação central (opiáceos). Estes incluem particularmente, miose, vômitos, colapso cardiovascular, alterações da consciência até ao coma, convulsões e depressão respiratória, que pode ir até à paragem respiratória.

Tratamento

Devem aplicar-se as medidas gerais de emergência. Manter desobstruídas as vias respiratórias (aspiração!) e assegurar a manutenção da respiração e circulação de acordo com a sintomatologia presente. Em caso de depressão respiratória utiliza-se como antídoto a naloxona. No âmbito de ensaios com animais, a administração de naloxona não exerceu qualquer efeito sobre as convulsões. Para estes casos recomenda-se a administração i.v. de diazepam.

Em casos de intoxicação com formulações orais, a eliminação gastrointestinal com carvão ativado ou com lavagem gástrica só está recomendada nas primeiras 2 horas após a toma de tramadol. A eliminação gastrointestinal para lá deste período pode ser útil em casos de intoxicação com quantidades excecionalmente grandes ou com formulações de libertação prolongada.

O tramadol é muito pouco eliminado do soro por hemodiálise ou hemofiltração. Por isso, o tratamento da intoxicação aguda por Tramal cápsulas por meio de hemodiálise ou de hemofiltração não é apropriado para a desintoxicação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.12 - Sistema nervoso central. Analgésicos estupefacientes, código ATC: N02AX02

O tramadol é um analgésico opioide de ação central. É um agonista puro, não- seletivo, dos recetores opioides μ (μ), sigma (δ) e kappa (κ), com maior afinidade para os recetores μ (μ). Outros mecanismos adicionais que contribuem para a sua ação analgésica são a inibição da recaptação neuronal da noradrenalina e a intensificação da libertação de serotonina.

O tramadol exerce um efeito antitússico. Contrariamente ao que se verifica com a morfina, a administração de doses analgésicas de tramadol dentro de intervalos alargados não desenvolve qualquer ação depressora da função respiratória. A sua administração também afeta menos a motilidade gastrointestinal. As repercussões no sistema cardiovascular tendem a ser ligeiras. A potência do tramadol é considerada 1/10 (um décimo) a 1/6 (um sexto) da potência da morfina.

População pediátrica

Os efeitos da administração entérica e parentérica de tramadol foram investigados em ensaios clínicos envolvendo mais de 2000 doentes pediátricos com idades compreendidas entre a idade de recém-nascido a 17 anos de idade. As indicações para o tratamento da dor estudadas nesses ensaios incluíram a dor pós-cirúrgica (principalmente abdominal), após extrações dentárias cirúrgicas, devida a fraturas, queimaduras e traumas, bem como outras situações dolorosas que necessitam de tratamento analgésico durante pelo menos 7 dias.

Em doses únicas até 2 mg/kg ou doses múltiplas até 8 mg/kg, por dia (para um máximo de 400 mg por dia), a eficácia de tramadol verificou-se ser superior ao placebo, e superior ou igual ao paracetamol, nalbufina, petidina ou a baixas doses de morfina. Os ensaios realizados confirmaram a eficácia do tramadol. O perfil de segurança do tramadol foi similar em doentes adultos e pediátricos com idade superior a 1 ano (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos humanos, cerca de 90% do tramadol é absorvido após administração oral (Tramal cápsulas). A semivida de absorção é $0,38 \pm 0,18$ h.

A comparação das áreas sob a curva (AUC) das concentrações séricas de tramadol após administração oral e i.v., mostram que o Tramal cápsulas apresenta uma biodisponibilidade de $68 \pm 13\%$. Quando comparado com outros opioides analgésicos a biodisponibilidade absoluta de Tramal cápsulas é extremamente elevada.

A diferença entre o tramadol absorvido e disponível na forma não metabolizada deve-se provavelmente a um exíguo metabolismo de primeira passagem hepática. Após administração oral, o efeito de primeira passagem situa-se num máximo de 30%.

As concentrações máximas séricas são alcançadas cerca de 2 horas após a administração de Tramal cápsulas.

O tramadol tem uma alta afinidade tecidual (V_d , $\beta = 203 \pm 40$ l). A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 20%.

O tramadol atravessa a barreira hemato-encefálica e a placenta. A substância ativa e o seu derivado O-desmetilado encontram-se em muito pequena quantidade no leite materno (0,1% e 0,02% da dose administrada, respetivamente).

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

O tramadol e os seus metabolitos são eliminados quase exclusivamente por via renal. A eliminação urinária cumulativa é de 90% da radioatividade total da dose administrada. Independentemente da via de administração, a semivida de eliminação $t_{1/2,\beta}$ é de cerca de 6 horas. Em doentes com mais de 75 anos de idade pode verificar-se um prolongamento por um fator de cerca de 1,4. Em doentes com cirrose hepática foram determinadas semividas de eliminação de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) e $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetiltramadol) e em casos extremos 22,3 h e 36 h, respetivamente. Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <5 ml/min) os valores foram $11 \pm 3,2$ e $16,9 \pm 3$ h e em casos extremos 19,5 h e 43,2 h, respetivamente.

Nos humanos o tramadol é maioritariamente metabolizado por N- e O-desmetilação e por conjugação dos produtos O-desmetilados com o ácido glucorónico. Apenas o O-desmetiltramadol é ativo farmacologicamente. Existem diferenças interindividuais consideráveis entre os valores quantitativos de outros metabolitos. Já foram identificados 11 metabolitos na urina. Experiências em animais mostraram que o O-desmetiltramadol é mais potente que a substância original por um fator de 2-4. A sua semivida $t_{1/2,\beta}$ (6 voluntários saudáveis) é 7,9 h (intervalo 5,4 – 9,6 h), ou seja, semelhante à do tramadol.

Dentro das doses terapêuticas, o tramadol apresenta um perfil farmacocinético linear.

A relação entre as concentrações séricas e a ação analgésica depende da dose administrada, verificando-se variações consideráveis em casos isolados. Uma concentração sérica de 100 a 300 ng/ml mostra-se geralmente eficaz.

População pediátrica

A farmacocinética de tramadol e O-desmetil-tramadol, após a administração oral em dose única ou em dose múltipla a indivíduos com idades entre 1 ano e 16 anos verificou-se ser, geralmente, similar à dos adultos com ajustamento da dose ao peso corporal, mas com uma maior variabilidade interindividual em crianças com idade igual ou inferior a 8 anos.

A farmacocinética de tramadol e O-desmetil-tramadol tem sido investigada, em crianças com idade inferior a 1 ano, mas não foi totalmente caracterizada. Informações de estudos, incluindo este grupo etário, indicam que a taxa de formação de O-desmetil-tramadol via CYP2D6 aumenta continuamente nos recém-nascidos e assume-se que os níveis de atividade CYP2D6 do adulto sejam atingidos com cerca de 1 ano de idade. Adicionalmente, os sistemas de glucuronização imaturos e a função renal imatura podem resultar na eliminação lenta e acumulação de O-desmetil-tramadol em crianças com idade inferior a 1 ano.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Após administrações repetidas de tramadol por via oral e parentérica, durante 6 a 26 semanas, a ratos e cães, e durante 12 meses, a cães, por via oral, as análises hematológicas, bioquímicas e os exames histológicos não mostraram alterações atribuíveis à substância administrada. Sintomas nervosos centrais só ocorreram após a administração de doses elevadas que se situavam consideravelmente acima das doses terapêuticas: agitação motora, salivação, convulsões, menor aumento ponderal. Os ratos e os cães toleraram sem qualquer reação adversa a administração oral de doses de, respetivamente, 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corporal; os cães toleraram sem sintomas adversos a administração retal de doses de 20 mg/kg de peso corporal.

Em ratos, doses a partir de 50 mg/kg/dia causam efeitos tóxicos nas mães e aumentam a mortalidade neonatal. Nas crias observaram-se atrasos do desenvolvimento na forma de perturbações da ossificação e atraso na abertura da vagina e dos olhos. A fertilidade dos machos e das fêmeas não foi afetada. Nos coelhos observaram-se, a partir de doses de 125 mg/kg, efeitos tóxicos nas mães, bem como anomalias esqueléticas na descendência.

Em alguns sistemas experimentais in vitro houve evidência de efeitos mutagénicos. Estudos in vivo não apontaram para quaisquer efeitos mutagénicos. Com base na informação até agora reunida, o tramadol pode ser classificado como não-mutagénico.

Realizaram-se estudos em ratos e ratinhos para avaliar o potencial carcinogénico do cloridrato de tramadol. O estudo realizado em ratos não forneceu evidência de um aumento da incidência de tumores devido à substância ativa. No âmbito do estudo em ratinhos observou-se uma maior incidência de adenomas de hepatócitos nos machos (um aumento dose-dependente, não significativo, a partir de 15 mg/kg) e um aumento do número de tumores pulmonares nas fêmeas de todos os grupos de dosagem (aumento significativo, mas não dose-dependente).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Celulose microcristalina
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra.

Invólucro da cápsula:

Gelatina
Óxido de ferro amarelo (E172)
Dióxido de titânio (E171)
Laurilsulfato de sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de Alumínio/polipropileno ou PVC/PVDC- Alu.

Cápsulas de gelatina dura, SNAP-FIT, nº 4, constituídas por duas cúpulas com ranhura, a superior (cabeça) de cor amarela e a inferior (corpo) de cor amarela, que se fecham por encaixe da ranhura da cabeça na ranhura do corpo, contendo um pó fino de cor branca a amarelada.

Tramal cápsulas é comercializado em embalagens de 10 e 20 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Grünenthal S.A.
Alameda Fernão Lopes, n.º 12-8ºA
1495-190 Algés
Portugal

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

Nº de registo: 8565101 - 10 cápsulas, 50 mg, blister Alu/PP ou PVC/PVDC- Alu
Nº de registo: 8565119 - 20 cápsulas, 50 mg, blister Alu/PP ou PVC/PVDC- Alu

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

Data da primeira autorização: 13 de maio de 1983
Data da última renovação: 21 de abril de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO