

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tramal retard 100 mg comprimidos de libertação prolongada

Tramal retard 150 mg comprimidos de libertação prolongada

Tramal retard 200 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa: Cloridrato de tramadol

Tramal retard 100 mg comprimidos de libertação prolongada

1 comprimido de libertação prolongada contém 100 mg de cloridrato de tramadol.

Tramal retard 150 mg comprimidos de libertação prolongada

1 comprimido de libertação prolongada contém 150 mg de cloridrato de tramadol.

Tramal retard 200 mg comprimidos de libertação prolongada

1 comprimido de libertação prolongada contém 200 mg de cloridrato de tramadol.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido de libertação prolongada contém 2,5 mg de lactose monohidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Comprimidos redondos, biconvexos, revestidos por película, marcados com o logotipo do fabricante num dos lados.

Comprimidos a 100 mg: brancos, com a marca T1 no outro lado;

Comprimidos a 150 mg: alaranjados, com a marca T2 no outro lado;

Comprimidos a 200 mg: castanho alaranjado, com a marca T3 no outro lado.

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 eficaz mais baixa. Não se devem exceder doses diárias de 400 mg de cloridrato de tramadol, exceto em circunstâncias clínicas especiais.

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

Adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade

A dose inicial usual é de 100 mg duas vezes ao dia, de manhã e à noite. Se o alívio da dor não for suficiente, a dose pode ser aumentada para um comprimido de 150 mg ou 200 mg, duas vezes ao dia (ver secção 5.1.).

O Tramal retard não deve, sob nenhuma circunstância, ser administrado para além do tempo estritamente necessário. Se o tratamento crónico da dor com Tramal retard 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

Tramal retard não é apropriado para crianças com menos de 12 anos de idade.

Idosos

Em doentes até aos 75 anos de idade sem insuficiência hepática ou renal, clinicamente estabelecida, geralmente não é 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/em diálise e com disfunção hepática

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

Modo de administração

Os comprimidos devem ser tomados inteiros, não fracionados nem mastigados, com líquido suficiente, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Tramal retard 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 outros 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 da síndrome de privação dos narcóticos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Tramal retard deve ser utilizado com especial cuidado em doentes com dependência de opiáceos, em doentes com lesões cerebrais, 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 Tramal retard deve ser administrado com precaução.

A utilização concomitante de Tramal retard 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 retard concomitantemente com medicamentos sedativos, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa de Tramal retard 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.

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

Os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de uma forma dependente da dose. Em doentes que apresentam ACS, considere reduzir a dose total de opioides.

Foram notificadas convulsões em doentes tratados com doses recomendadas de tramadol. Este risco pode aumentar se as doses de cloridrato 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 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 Tramal retard só deve ser realizado por curtos períodos e sob estrita vigilância médica.

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

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

O Tramal retard comprimidos de libertação prolongada contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, com deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Metabolismo via CYP2D6

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

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

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

Utilização pós-operatória em crianças

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

Crianças com função respiratória comprometida

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

Insuficiência supra-renal

Os analgésicos opioides podem ocasionalmente provocar insuficiência supra-renal reversível requerendo monitorização e terapia de substituição com glucocorticóides. Os sintomas de insuficiência supra-renal aguda ou crónica podem incluir, por ex. dor abdominal intensa, náuseas e vómitos, tensão arterial baixa, fadiga extrema, diminuição do apetite e perda de peso.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O Tramal retard 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 retard.

A utilização simultânea de Tramal retard 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 retard 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 diminuírem o limiar convulsivante (tais como a bupropiona, a mirtazapina, ou o 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 desencadear síndrome serotoninérgica. É provável estar-se na presença de 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 e clónus ocular ou induzido.

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

A administração concomitante de tramadol e derivados cumarínicos (por ex.: varfarina) deve ser efetuada com cuidado uma vez que foram notificados casos de aumento do INR com possível grande hemorragia e equimoses em alguns doentes. Outras substâncias ativas com conhecida ação inibitória sobre o CYP3A4, como o cetoconazol 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).

Num número limitado de estudos, o uso do antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrom, em pré- e pós-operatório, aumentou a necessidade da administração de tramadol em doentes com dor pós-operatória.

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. Não existem dados adequados que evidenciem a segurança do uso de tramadol durante a gravidez. Assim, o Tramal retard não deve ser administrado a mulheres grávidas.

O tramadol - administrado antes ou no decurso do parto - não afeta a contractilidade uterina. Nos recém-nascidos 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 Tramal retard 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

As reações adversas mais frequentemente notificadas são náuseas e tonturas, ambas ocorrendo em mais de 10% dos doentes.

As frequências são definidas do seguinte modo:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

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

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

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

Muito raros: $< 1/10.000$

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Doenças do sistema imunitário

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

Cardiopatias

Pouco frequentes: regulação cardiovascular (palpitações, taquicardia). Estas reações adversas podem ocorrer em especial aquando da administração intravenosa e em doentes sujeitos a stress físico.

Raro: bradicardia.

Exames complementares de diagnóstico

Raro: aumento da pressão arterial.

Vasculopatias

Pouco frequente: 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 musculares involuntárias, 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 4.5).

Doenças do metabolismo e da nutrição

Raro: alterações do apetite

Desconhecido: hipoglicemia.

Perturbações do foro psiquiátrico

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

Após a administração de Tramal retard podem ocorrer reações adversas psíquicas, 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 supressão, 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, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais. Outros sintomas que foram observados muito raramente com a suspensão de 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 notificado o agravamento da asma, embora não tenha sido estabelecida qualquer relação causal.

Desconhecido: soluços.

Doenças gastrointestinais

Muito frequente: náuseas

Frequentes: obstipação, boca seca, vômitos

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

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequente: hiperidrose

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

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Raro: fraqueza motora.

Afeções hepatobiliares

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

Doenças renais e urinárias

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

Perturbações gerais

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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

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

ou através dos seguintes contactos:

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)

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 (opióceos). Estes incluem, em particular, miose, vómitos, 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 intravenosa de diazepam.

Em caso de intoxicação com formulações orais, a desintoxicação gastrointestinal com carvão ativado ou por esvaziamento gástrico só está recomendada nas primeiras 2 horas após a toma de tramadol. A desintoxicação gastrointestinal realizada posteriormente pode ser útil nos casos de sobredosagem 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 retard 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: N 02 AX02

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

Após administração oral, a taxa de absorção de Tramal retard é superior a 90%. Em média, a biodisponibilidade absoluta situa-se em cerca de 70%, e não é afetada pela ingestão concomitante de alimentos. A diferença entre tramadol absorvido e disponível na forma não-metabolizada deve-se, provavelmente, a um exíguo metabolismo de primeira passagem hepática. Após a administração oral, o efeito de primeira passagem situa-se num máximo de 30%.

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

Após a administração de Tramal retard 100 mg, a concentração plasmática máxima $C_{m\acute{a}x} = 141 \pm 40$ ng/ml é atingida ao fim de 4,9 horas. Após a administração de Tramal retard 200 mg, a $C_{m\acute{a}x}$ é de 260 ± 62 ng/ml decorridas 4,8 horas.

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

A semivida de eliminação $t_{1/2,\beta}$ é de cerca de 6 horas, independentemente do modo de administração. Em doentes com mais de 75 anos de idade, pode verificar-se um prolongamento por um fator de cerca de 1,4.

Nos humanos, a metabolização do tramadol ocorre essencialmente pela N- e O-desmetilação e pela conjugação dos produtos da O-desmetilação com o ácido glucurónico. O O-desmetil-tramadol é o único metabolito farmacologicamente ativo. Em relação aos restantes metabolitos existem consideráveis diferenças quantitativas interindividuais. Na urina identificaram-se, até agora, onze metabolitos. De acordo com os resultados obtidos em experiências com animais, a ação farmacológica do O-desmetil-tramadol excede a da substância original em 2 – 4 vezes. A sua semivida biológica $t_{1/2,\beta}$ (6 indivíduos saudáveis) é de 7,9 horas (intervalo: 5,4 - 9,6 horas), sendo muito aproximada da do tramadol.

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

O tramadol e os seus metabolitos são eliminados quase exclusivamente por via renal. A eliminação urinária cumulativa é 90% da radioatividade total da dose administrada. Em caso de disfunção hepática ou renal, as semividas podem estar ligeiramente aumentadas. Em doentes com cirrose hepática foram determinadas semividas de eliminação de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) e de $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetil-tramadol) e, num caso extremo, de 22,3 h e de 36 h, respetivamente. Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina < 5 ml/min) os valores elevaram-se a $11 \pm 3,2$ h e a $16,9 \pm 3$ h e, num caso extremo, a 19,5 h e 43,2 h, respetivamente.

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 individuais. 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 do sistema nervoso central 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 cães toleraram, sem qualquer reação adversa, a administração oral de doses de respectivamente 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 de tramadol a partir de 50mg/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, com doses a partir de 125 mg/kg, observaram-se 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 identificaram quaisquer efeitos mutagénicos. Com base na informação até agora reunida, o tramadol pode ser considerado 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 relacionado com a 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

Tramal retard 100 mg, comprimidos de libertação prolongada

Núcleo:

- celulose microcristalina

- hipromelose 100 000 mPa.s
- estearato de magnésio
- sílica coloidal anidra

Revestimento:

- hipromelose 6 mPa.s
- lactose monohidratada
- macrogol 6000
- propilenoglicol
- talco
- dióxido de titânio (E 171).

Tramal retard 150 mg, comprimidos de libertação prolongada

Núcleo:

- celulose microcristalina
- hipromelose 100 000 mPa.s
- estearato de magnésio
- sílica coloidal anidra,

Revestimento:

- hipromelose 6 mPa.s
- lactose monohidratada
- macrogol 6000
- propilenoglicol
- talco
- dióxido de titânio (E 171)
- laca de amarelo de quinoleína (E 104)
- óxido de ferro vermelho (E 172).

Tramal retard 200 mg, comprimidos de libertação prolongada

Núcleo:

- celulose microcristalina
- hipromelose 100 000 mPa.s
- estearato de magnésio
- sílica coloidal anidra

Revestimento:

- hipromelose 6 mPa.s
- lactose monohidratada
- macrogol 6000
- propilenoglicol
- talco
- dióxido de titânio (E 171)
- laca de amarelo de quinoleína (E 104)
- óxido de ferro vermelho (E 172)
- óxido de ferro castanho (E 172).

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

Blisters de Alumínio/Polipropileno ou Alumínio/PVC/PVDC.

Embalagens contendo 10, 20, 30, 50, 60, 100 e 150 (10x15) comprimidos de libertação prolongada.

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) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2511186 - 20 comprimidos de libertação prolongada, 100 mg

N.º de registo: 5419486 - 30 comprimidos de libertação prolongada, 100 mg

N.º de registo: 2971984 - 60 comprimidos de libertação prolongada, 100 mg

N.º de registo: 2511285 - 20 comprimidos de libertação prolongada, 150 mg

N.º de registo: 5419585 - 30 comprimidos de libertação prolongada, 150 mg

N.º de registo: 2972081 - 60 comprimidos de libertação prolongada, 150 mg

N.º de registo: 2511384 - 20 comprimidos de libertação prolongada, 200 mg

N.º de registo: 5419684 - 30 comprimidos de libertação prolongada, 200 mg

N.º de registo: 2972180 - 60 comprimidos de libertação prolongada, 200 mg

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

Data da primeira autorização: 30 de abril de 1997

Data da última renovação: 31 de maio de 2006

APROVADO EM 12-01-2022 INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO