

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tramal 100 mg/2 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa: cloridrato de tramadol

Cada ampola de 2 ml contém 100 mg de cloridrato de tramadol.

Excipiente com efeito conhecido:

Sódio - 0,7 mg/ml (sob a forma de acetato de sódio) (ver secção 4.4)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável para administração por via intramuscular, intravenosa, subcutânea ou para perfusão intravenosa

- solução transparente e incolor

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 solução injetável deve ser administrado da seguinte maneira:

Adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade:

A dose habitual é de 50 a 100 mg de cloridrato de tramadol cada 6-8 horas, devendo ser adaptada 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

Crianças com mais de 1 ano de idade:

Dose única: 1-2 mg/kg de peso corporal. Deve ser preferencialmente escolhida a dose analgésica mais baixa. Não deve ser excedida a menor das doses diárias de 8 mg de substância ativa por Kg de peso corporal ou 400 mg de substância ativa (ver secção 5.1).

Idosos

Em idosos até 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 solução injetável.

Modo de administração

A administração parentérica de tramadol pode ser feita, lentamente, por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa, podendo ser diluído em solução para perfusão.

4.3 Contraindicações

Tramal 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 durante os 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 e 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 sofrerem 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 está indicado 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.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml de solução oral ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 opilide 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.

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 recaptção de serotonina (ISRSs), dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina e de noradrenalina (IRSNs), dos antidepressivos tricíclicos, 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 recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores seletivos da recaptção 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 e 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).

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 durante o trabalho de 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 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 alterar as reações de condutores e operadores de máquinas, especialmente quando se conjuga com outras substâncias psicotrópicas, particularmente o álcool.

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: $< 1/10.000$,

Desconhecidos: 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 frequentes: tonturas

Frequentes: cefaleias, sonolência

Raros: parestesia, tremores, convulsões, contrações musculares, 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, 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 uso de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, acufenos e sintomas do SNC involgares (por exemplo, confusão, ilusão, 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 concomitantemente forem administradas outras substâncias com ação depressora central (ver secção 4.5. “Interações medicamentosas e outras formas de interação”), pode ocorrer depressão respiratória.

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

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: 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

Frequentes: hiperidrose

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

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Raro: fraqueza motora.

Afeções hepatobiliares

Em casos isolados foi notificado um aumento dos enzimas hepáticos 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

Frequentes: 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.

O tramadol é muito pouco eliminado do soro por hemodiálise ou de hemofiltração. Por isso, o tratamento da intoxicação aguda por Tramal 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 miu (μ), sigma (δ) e kappa (κ), com maior afinidade para os recetores miu (μ). 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

Após administração intramuscular no Homem, o tramadol é rápida e completamente absorvido: A concentração máxima sérica ($C_{m\acute{a}x}$) é alcançada após 45 minutos e a biodisponibilidade é quase 100%.

O tramadol tem uma alta afinidade tecidual (V_d , beta (β) = $203 \pm 40l$). 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 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. A semivida de eliminação $t_{1/2}$, beta (β) é de aproximadamente 6 h, independentemente da via de administração. 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 (β) (6 voluntários saudáveis) é 7,9h (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 dos níveis posológicos terapêuticos: 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 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 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, em ratos e ratinhos, estudos 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

Acetato de sódio
Água para injectáveis.

6.2 Incompatibilidades

Tramal injetável mostrou ser incompatível (não miscível) com soluções de diclofenac, indometacina, fenilbutazona, diazepam, flunitrazepam, midazolam e trinitrato de glicerilo.

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

A solução injetável encontra-se acondicionada em ampolas de vidro incolor tipo I, autoquebráveis, com capacidade nominal para 2,0 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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: 8565002 - 5 ampolas de 2 ml de solução injetável, 100 mg/2 ml, ampola de vidro incolor tipo I

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