



Tramal®
cloridrato de tramadol

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Tramal®

Nome genérico: cloridrato de tramadol

Formas farmacêuticas: comprimidos revestidos, cápsulas, solução oral e solução injetável.

Vias de administração: ORAL (comprimidos revestidos, cápsulas e solução oral), INTRAVENOSA ou INTRAMUSCULAR (solução injetável).

Apresentações comercializadas:

Tramal® Retard 100 mg em embalagem contendo 10 comprimidos revestidos.

Tramal® 50 mg em embalagem contendo 10 cápsulas.

Tramal® solução oral (100 mg/mL) em embalagem contendo 1 frasco gotejador com 10 mL.

Tramal® 50 solução injetável (50 mg/mL) em embalagem contendo 5 ampolas com 1 mL.

Tramal® 100 solução injetável (50 mg/mL) em embalagem contendo 5 ampolas com 2 mL.

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido revestido de Tramal® Retard contém 100 mg de cloridrato de tramadol.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, estearato de magnésio, hipromelose, propilenoglicol, sílica gel, macrogol, talco e dióxido de titânio.

Cada cápsula de Tramal® contém 50 mg de cloridrato de tramadol.

Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e sílica gel.

Cada mL (1 mL = 40 gotas) de Tramal® solução oral (100 mg/mL) contém 100 mg de cloridrato de tramadol.

Excipientes: glicerol, propilenoglicol, sacarose, ciclamato de sódio, sacarina sódica, sorbato de potássio, hidroxiestearato de macrogol glicerol, óleo de menta, anis artificial e água purificada.

Cada mL da solução injetável de Tramal® 50 ou Tramal® 100 contém 50 mg de cloridrato de tramadol.

Excipientes: acetato triidratado de sódio e água para injetáveis.



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

Tramal® (cloridrato de tramadol) é um medicamento à base de tramadol, uma substância opióide, com efeito analgésico considerável, utilizada para aliviar a dor. O início de ação do Tramal® ocorre, aproximadamente, dentro de 1 hora após a administração.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Tramal® (cloridrato de tramadol) é indicado para o alívio da dor de intensidade moderada a grave, do tipo aguda, subaguda e crônica.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Tramal® (cloridrato de tramadol) é contra-indicado se você apresenta hipersensibilidade (alergia) a tramadol ou a qualquer componente do produto; é também contra-indicado nas intoxicações agudas por álcool, medicamentos hipnóticos, analgésicos, opióides e outros psicotrópicos. Tramal® é contra-indicado se você faz tratamento com medicamentos inibidores da MAO (enzima que metaboliza o neurotransmissor serotonina), ou se você foi tratado com esses medicamentos nos últimos 14 dias.

Tramal® não deve ser utilizado se você tem epilepsia e as crises não estão controladas com tratamento adequado.

Tramal® não deve ser utilizado para tratamento de abstinência de narcóticos.

Advertências

Informe ao seu médico caso tenha problemas nos rins ou no fígado, pois nesses casos o médico avaliará qual deve ser a dose e administração adequada de Tramal® no seu caso.

A presença de qualquer outro problema de saúde pode sofrer interferência com o uso de Tramal®. Tramal® deve ser usado com cautela nas seguintes condições: dependência aos opióides, ferimentos na cabeça, choque (estado de profunda depressão mental ou física, conseqüente de lesão física grave ou distúrbio emocional), distúrbios do nível de consciência de origem não estabelecida, distúrbios da função ou do centro respiratório, pressão intracraniana aumentada.

Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo Tramal® nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de Tramal® são maiores do que a dose diária máxima recomendada (400 mg). Tramal® pode elevar o risco de convulsões se você estiver tomando junto outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas (vide "Interações Medicamentosas"). Informe ao seu médico se você tem epilepsia, ou tendência a ter convulsões.

Tramal® apresenta um baixo potencial de causar dependência. No uso por um período prolongado, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psíquica ao



medicamento. Se você tem tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, Tramal® só deve ser usado por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

Tramal® não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opióides. Tramal® não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina.

Tramal® Retard contém lactose em sua composição. Portanto, se você tem o problema hereditário raro de intolerância à galactose, a deficiência de lactase Lapp ou má-absorção de glicose-galactose, consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Atenção: Tramal® solução oral contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

Durante o tratamento, você não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Como não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas, Tramal® não deve ser utilizado durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Tramal® não deve ser usado por mulheres que estejam amamentando. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única dose de Tramal®.

Precauções

Vide “Advertências”.

Interações Medicamentosas

Tramal® não deve ser combinado com medicamentos inibidores da MAO (vide “Contraindicações”). Informe ao seu médico se você está sob tratamento com inibidores da MAO.

A administração de Tramal® junto com outros medicamentos depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool, pode potencializar os efeitos no sistema nervoso central.

Não consuma bebidas alcoólicas durante o tratamento com Tramal®.

Se você usar carbamazepina (indutor enzimático) antes ou junto com o tratamento com Tramal®, pode ocorrer diminuição do efeito analgésico (alívio da dor) e da duração da ação do medicamento.

Não se recomenda o uso de buprenorfina, nalbufina, pentazocina junto com Tramal®, pois o efeito analgésico do Tramal® pode ser teoricamente reduzido nessas circunstâncias.

Tramal® pode induzir convulsões e aumentar o potencial de ação dos medicamentos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos e outros medicamentos que diminuem o limiar para crises convulsivas.

O tratamento com Tramal® concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) ou com medicamentos serotoninérgicos deve ser cuidadosamente monitorado pelo seu médico.



Outros fármacos como o cetoconazol e a eritromicina, podem interferir no tratamento com Tramal®.

NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS CONTROLADOS EM PACIENTES NA FAIXA ETÁRIA ABAIXO DOS 16 ANOS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

MODO DE USO

Tramal® Retard (cloridrato de tramadol) apresenta-se na forma de comprimido revestido redondo, biconvexo e branco. O produto tem sabor e odor característicos.

Tramal® cápsulas apresenta-se na forma de cápsula gelatinosa dura com tampa verde opaco e corpo amarelo opaco. O produto tem sabor e odor característicos.

Tramal® solução oral apresenta-se na forma de um líquido claro e levemente viscoso, livre de impurezas visíveis. O produto tem sabor característico e odor de anis e menta.

Tramal® solução injetável apresenta-se na forma de um líquido inodoro (sem cheiro), incolor e livre de partículas.

Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada, ajustando-a à intensidade da dor e à sua sensibilidade individual.

O esquema posológico recomendado serve como regra geral. A princípio, deve ser selecionada a menor dose analgésica eficaz.

As doses usuais diárias recomendadas a seguir preenchem as necessidades da maioria dos pacientes, embora existam casos que necessitem doses maiores.

Adultos e jovens com mais de 16 anos de idade:

Forma Farmacêutica	Dose única	Dose diária	Modo de uso
Tramal® Retard comprimido revestido	1 a 2 comprimidos	até 4 comprimidos	Deve ser ingerido com um pouco de água, duas vezes ao dia, de preferência pela manhã e à noite.
Tramal® cápsulas	1 a 2 cápsulas	até 8 cápsulas	Deve ser ingerido com um pouco de água.
Tramal® solução oral	20 gotas, 8 vezes ao dia ou 40 gotas, 4 vezes ao dia	até 160 gotas	Deve ser ingerido com um pouco de água pura ou açucarada.



Tramal® 50 mg solução injetável	1 a 2 ampolas IV 1 a 2 ampolas IM	até 8 ampolas	Por via intravenosa: por injeção lenta ou (1 mL/min), ou em solução por gotejamento
Tramal® 100 mg solução injetável	1 ampola IV 1 ampola IM	até 4 ampolas	Por via intravenosa: por injeção lenta ou (1 mL/min), ou em solução por gotejamento

Tramal® cápsulas e comprimidos revestidos não devem ser mastigados ou partidos. Eles devem ser engolidos inteiros com quantidades adequadas de líquidos para deglutição.

Tramal® por via oral (cápsula, solução oral e comprimidos revestidos) pode ser administrado com ou sem alimentos.

Informe ao seu médico se você achar que o efeito de Tramal® está muito forte ou muito fraco.

Dependendo da intensidade da dor, o efeito dura 4 – 8 horas. Normalmente não se deve usar doses maiores que 400 mg/dia (correspondente a 8 cápsulas de 50 mg, 20 gotas x 8 vezes, 8 ampolas de 50 mg, 4 ampolas de 100 mg ou 4 comprimidos de Tramal® Retard 100 mg).

Entretanto, no tratamento da dor grave proveniente de tumor e na dor pós-operatória grave, pode ser necessário ajuste de dose, sempre a critério do seu médico.

Para o tratamento da dor grave pós-operatória doses ainda maiores podem ser necessárias para a analgesia pretendida no período imediatamente pós-operatório. Geralmente, as necessidades após 24 horas não são maiores que a administração normal.

Após abertura da ampola de Tramal® 50 ou Tramal® 100 solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Incompatibilidades

Tramal® solução injetável demonstrou ser incompatível (imiscível, ou seja, não se mistura) com soluções injetáveis de diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam, flunitrazepam, midazolam e trinitrato de glicerol.



Uso em Pacientes com Insuficiência Renal e/ou Hepática

Na dor aguda, Tramal® (solução oral, solução injetável e cápsulas) deve ser administrado apenas uma vez ou em pequeno número de vezes. Portanto, não é necessário ajuste de dose.

Informe ao seu médico se você apresenta insuficiência renal (doença dos rins) e/ou hepática (doença do fígado) grave. Em casos menos graves, o médico deve considerar o prolongamento dos intervalos entre as doses.

Uso em Idosos

Na dor aguda, Tramal® deve ser administrado apenas uma vez ou em pequeno número de vezes. Portanto, não é necessário ajuste de dose. Na dor crônica normalmente não é necessário um ajuste da dosagem em pacientes idosos (até 75 anos) que não apresentam insuficiência hepática (do fígado) ou renal (dos rins). Em pacientes idosos (acima de 75 anos), o médico deve aumentar o intervalo da dose de acordo com a necessidade.

Duração do tratamento

O tratamento com Tramal® deve ser feito apenas pelo período de tempo necessário. Se for necessário tratamento prolongado devido à natureza e gravidade da doença, o médico deve estabelecer a duração, exercendo monitoramento regular e cuidadoso, e fazer algumas interrupções (pausas) na administração do medicamento se necessário.

Instruções no esquecimento da dose

Caso você esqueça de tomar Tramal® no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

TRAMAL® COMPRIMIDOS REVESTIDOS E CÁPSULAS NÃO PODEM SER PARTIDOS OU MASTIGADOS.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente relatadas são náusea e tontura, ambas ocorrendo em mais de 10% dos pacientes.

Comum (1-10%): dor de cabeça, confusão, vômito, constipação, boca seca, transpiração.



Incomum (< 1%): regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia, hipotensão ortostática (postural) ou colapso cardiovascular), ânsia de vômito, irritação gastrointestinal (uma sensação de pressão no estômago ou de distensão abdominal (sensação de estômago cheio)), reações dérmicas (por ex.: prurido (coceira), *rash* (erupções na pele), urticária).

Raro (< 0,1%): bradicardia (diminuição da frequência cardíaca), hipertensão (aumento da pressão sanguínea), alterações no apetite, parestesia (sensação de formigamento), tremores, depressão respiratória, convulsão epileptiforme, alucinações, confusão, distúrbios do sono e pesadelos, alteração do humor, alterações em atividade (hipoatividade ou hiperatividade), alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por exemplo, dificuldade para tomar decisão, problemas de percepção), dependência do medicamento, visão turva, fraqueza motora, distúrbios de micção (dificuldade na passagem da urina e retenção urinária), reações alérgicas (por ex.: dispnéia (dificuldades para respirar), broncoespasmo, ronco, edema angioneurótico), anafilaxia (um tipo de reação alérgica), sintomas de reação de retirada do medicamento (agitação, ansiedade, nervosismo, hipercinesia (atividade muscular excessiva), sintomas gastrointestinais).

Se as doses recomendadas são consideravelmente excedidas e outras substâncias depressoras do sistema nervoso central são administradas concomitantemente, pode ocorrer depressão respiratória.

Foi relatada piora de asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.

Em poucos casos isolados foram relatados aumento nos valores das enzimas hepáticas em associação temporal com uso terapêutico de Tramal® (cloridrato de tramadol).

Outros sintomas que foram relatados raramente após a descontinuação do tramadol incluem: ataque de pânico, ansiedade grave, alucinação, parestesia, zumbido e sintomas incomuns do SNC.

CONDUTAS EM CASO DE SUPERDOSE

Sintomas

Em princípio, no caso de intoxicação com tramadol, são esperados sintomas similares aos outros analgésicos de ação central (opióides). Estes incluem em particular miose (contração da pupila dos olhos), vômito, colapso cardiovascular, distúrbios de consciência podendo levar ao coma, convulsões e depressão respiratória até parada respiratória.

Tratamento

Caso ocorra superdose do medicamento, procure auxílio médico imediatamente.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Tramal® (cloridrato de tramadol) comprimidos revestidos e cápsulas devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegidos da luz e umidade.

Tramal® solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz.



Tramal® solução oral deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Manter o frasco bem fechado.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O tramadol é um analgésico opióide de ação central. É um agonista puro não-seletivo dos receptores opióides μ (μ), δ (delta) e κ (kappa), com uma afinidade maior pelo receptor μ (μ). Outros mecanismos que contribuem para o efeito analgésico de tramadol são a inibição da recaptação neuronal de noradrenalina e o aumento da liberação de serotonina.

O tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, de uma maneira geral, doses analgésicas de tramadol não apresentam efeito depressor sobre sistema respiratório. A motilidade gastrointestinal também não é afetada. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser leves. Foi relatado que a potência de tramadol é 1/10 a 1/6 da potência da morfina.

Propriedades Farmacocinéticas

Mais de 90% de tramadol é absorvido após administração oral. A biodisponibilidade absoluta é em média 70% independente da ingestão concomitante com alimentos. A diferença entre a quantidade de tramadol absorvida e a não metabolizada é provavelmente devido ao baixo efeito de primeira passagem. O efeito de primeira passagem após administração oral é de 30% no máximo.

Após administração intramuscular em humanos, tramadol é rápida e completamente absorvido: o pico médio de concentração sérica (C_{\max}) é atingido após 45 minutos, e a biodisponibilidade é quase 100%.

O tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual (V_d, β (beta) = 203 ± 40 L) e cerca de 20% liga-se às proteínas plasmáticas.

Após administração oral de 100 mg na forma líquida, o pico de concentração plasmática C_{\max} é de 309 ± 90 ng/mL após 1,2 h e depois da mesma dose em forma sólida oral C_{\max} é 280 ± 49 ng/mL após 2h,

Após administração de Tramal® Retard (cloridrato de tramadol), o pico de concentração plasmática C_{\max} é de 141 ± 40 ng/mL após 4,9 horas.

O tramadol atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica. Pequenas quantidades de tramadol e do derivado O-desmetil são encontradas no leite materno (0,1% e 0,02%, da dose aplicada respectivamente).

A meia-vida de eliminação ($t_{1/2, \beta}$) é de aproximadamente 6 horas, independentemente da via de administração. Em pacientes acima de 75 anos de idade, a meia-vida de eliminação pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4.

Em humanos, o tramadol é metabolizado principalmente por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glicurônico. Somente o O-desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabólitos. Até o momento, onze metabólitos foram detectados na urina. Experimentos em animais demonstraram que O-desmetiltramadol é 2-4



vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida $t_{1/2,\beta}$ (6 voluntários sadios) é de 7,9 h (5,4 – 9,6 h), bastante similar à meia-vida de tramadol.

A inibição das isoenzimas CYP3A4 e/ou CYP2D6 envolvidos na biotransformação de tramadol pode afetar a concentração plasmática de tramadol ou seus metabólitos ativos. Até o momento, não foram observadas interações clinicamente relevantes.

O tramadol e seus metabólitos são quase completamente excretados via renal. A excreção urinária cumulativa é 90% da radioatividade total da dose administrada. Em casos de insuficiência renal e hepática, a meia-vida pode ser ligeiramente prolongada. Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vidas de eliminação são de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) e $18,5 \pm 4,9$ h (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3 h e 36 h, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina < 5 mL/minuto), os valores foram $11 \pm 3,2$ h e $16,9 \pm 3$ h; em um caso extremo 19,5 h e 43,2 h, respectivamente.

O tramadol tem um perfil farmacocinético linear dentro da faixa de dose terapêutica.

A relação entre concentrações séricas e o efeito analgésico é dose-dependente, mas varia consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100-300 ng/mL é usualmente eficaz.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Após a administração repetida oral e parenteral de tramadol por 6-26 semanas em ratos e cães, e após administração oral por 12 meses em cães, testes hematológicos, clínico-químicos e histológicos não demonstraram evidências de alterações relacionadas à substância. Somente ocorreram manifestações no sistema nervoso central após doses altas, consideravelmente acima da dose terapêutica (agitação, salivação, espasmos e redução do ganho de peso). Ratos e cães toleraram doses orais de 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corpóreo, respectivamente, e cães toleraram doses retais de 20 mg/kg de peso corpóreo, sem qualquer reação.

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal. Os problemas com a prole foram distúrbios de ossificação e retardo na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina não foi afetada. Após doses elevadas (mínimo de 50 mg/kg/dia), as fêmeas sofreram redução na ocorrência de gravidez. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125 mg/kg e anomalias esqueléticas na prole.

Em alguns testes *in vitro*, houve evidência de efeitos mutagênicos. Estudos *in vivo* não demonstraram tais efeitos. Até o momento, tramadol pode ser classificado como não-mutagênico.

Foram realizados estudos quanto ao potencial tumorigênico do cloridrato de tramadol em ratos e camundongos. O estudo em ratos, não demonstrou evidência de aumento na incidência de tumores devido a essa substância. No estudo em camundongos, houve uma incidência aumentada de adenomas de células hepáticas em animais machos (aumento dose-dependente, não-significativo a partir de 15 mg/kg) e um aumento nos tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de doses (significativo, mas não dose-dependente).

RESULTADOS DE EFICÁCIA



Estudos Clínicos

O tramadol foi administrado em dose única e oral de 50, 75 e 100 mg a pacientes com dores geradas após procedimentos cirúrgicos e cirurgias bucais (extração de molares impactados).

Em um modelo de dose única em dor após cirurgia bucal, em muitos pacientes o alívio da dor foi alcançado com doses de 50 e 75 mg de tramadol. A dose de 100 mg de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60 mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650 mg de ácido acetilsalicílico com 60 mg de fosfato de codeína.

O tramadol foi estudado em três estudos clínicos controlados, a longo prazo, envolvendo um total de 820 pacientes, onde 530 deles receberam tramadol. Pacientes com uma variedade de condições de dor crônica foram estudados em um estudo clínico duplo-cego com duração de um a três meses. Doses diárias médias de aproximadamente 250 mg de tramadol em doses divididas, foram geralmente comparáveis a cinco doses diárias de 300 mg de paracetamol com 30 mg de fosfato de codeína, a cinco doses diárias de 325 mg de ácido acetilsalicílico com 30 mg de fosfato de codeína ou a duas ou três doses diárias de 500 mg de paracetamol com 5 mg de cloridrato de oxicodona.

INDICAÇÕES

Tramal® (cloridrato de tramadol) é indicado para dor de intensidade moderada a grave, de caráter agudo, subagudo e crônico.

CONTRA-INDICAÇÕES

Tramal® (cloridrato de tramadol) é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a tramadol ou a qualquer componente da fórmula; é também contra-indicado nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opióides e outros psicotrópicos. Tramal® é contra-indicado a pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias (vide “Interações Medicamentosas”).

Tramal® não deve ser utilizado em epilepsia não-controlada adequadamente com tratamento.

Tramal® não deve ser utilizado para tratamento de abstinência de narcóticos.



MODO DE USAR E CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de usar: vide “Posologia”

Tramal® (cloridrato de tramadol) comprimido revestido e cápsulas deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegidos da luz e umidade.

Tramal® solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz.

Tramal® solução oral deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Manter o frasco bem fechado.

POSOLOGIA

Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada, ajustando-a à intensidade da dor e sensibilidade individual do paciente.

O esquema posológico recomendado serve como regra geral. A princípio, deve ser selecionada a menor dose analgésica eficaz. O tratamento da dor crônica exige um esquema fixo de dosagem.

As doses usuais diárias recomendadas a seguir preenchem as necessidades da maioria dos pacientes, embora existam casos que necessitam de doses mais elevadas.

Adultos e jovens com mais de 16 anos de idade:

Forma Farmacêutica	Dose única	Dose diária	Modo de uso
Tramal® Retard comprimido revestido	1 a 2 comprimidos	até 4 comprimidos	Deve ser ingerido com um pouco de água, duas vezes ao dia, de preferência pela manhã e à noite.
Tramal® cápsulas	1 a 2 cápsulas	até 8 cápsulas	Deve ser ingerido com um pouco de água.
Tramal® solução oral	20 gotas, 8 vezes ao dia ou 40 gotas, 4 vezes ao dia	até 160 gotas	Deve ser ingerido com um pouco de água pura ou açucarada.
Tramal® 50 mg solução injetável	1 a 2 ampolas IV 1 a 2 ampolas IM	até 8 ampolas	Por via intravenosa: por injeção lenta ou (1 mL/min), ou em solução por gotejamento
Tramal® 100 mg solução injetável	1 ampola IV 1 ampola IM	até 4 ampolas	Por via intravenosa: por injeção lenta ou (1 mL/min), ou em solução por gotejamento

Tramal® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Tramal® cápsulas e comprimidos revestidos não devem ser mastigados ou partidos. Eles devem ser engolidos inteiros com quantidades adequadas de líquidos.



Se após administração de dose única de 50 mg de tramadol (equivalente a 1 cápsula, 20 gotas de solução oral ou 1 ampola de 50 mg) o alívio da dor não for alcançado dentro de 30-60 minutos, uma segunda dose única de 50 mg pode ser administrada.

Em caso de dor grave, se a necessidade for maior, uma dose maior de Tramal® (100 mg de tramadol) pode ser considerada para dose inicial, a critério médico.

Dependendo da intensidade da dor, o efeito dura 4 – 8 horas. Normalmente não se deve exceder doses de 400 mg/dia (correspondente a 8 cápsulas de 50 mg, 20 gotas x 8 vezes, 8 ampolas de 50 mg, 4 ampolas de 100 mg ou 4 comprimidos de Tramal® Retard 100 mg).

Entretanto, no tratamento da dor grave proveniente de tumor e na dor pós-operatória grave, podem ser necessárias doses mais elevadas, sempre a critério médico.

Para o tratamento da dor aguda pós-operatória doses ainda maiores podem ser necessárias para a analgesia pretendida no período imediatamente pós-operatório. Geralmente, as necessidades após 24 horas não são maiores que a administração normal.

Após a abertura da ampola de Tramal® 50 ou Tramal® 100 solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Incompatibilidades

Tramal® solução injetável demonstrou ser incompatível (imiscível) com soluções injetáveis de diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam, flunitrazepam, midazolam e trinitrato de glicerol.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal e/ou Hepática

Na dor aguda, Tramal® (solução oral, solução injetável e cápsulas) deve ser administrado apenas uma vez ou em pequeno número de vezes. Portanto, não é necessário ajuste de dose.

Tramal® não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal ou hepática grave. Em casos menos graves, deve-se considerar o prolongamento dos intervalos entre as doses.

Uso em Idosos

Na dor aguda, Tramal® deve ser administrado apenas uma vez ou em pequeno número de vezes. Portanto, não é necessário ajuste de dose. Na dor crônica, normalmente não é necessário um ajuste da dosagem em pacientes idosos (até 75 anos) sem manifestação clínica hepática ou insuficiência renal. Em pacientes idosos (acima de 75 anos) a eliminação pode ser prolongada. Portanto, se necessário, o intervalo da dose deve ser aumentado de acordo com as necessidades do paciente.



Duração do Tratamento

O tratamento com Tramal® deve ser efetuado apenas pelo período de tempo necessário. Se for necessário tratamento prolongado da dor devido à natureza e gravidade da doença, deve-se estabelecer sua duração e dosagem, exercendo monitoramento regular e cuidadoso, e fazer algumas interrupções (pausas) na administração do fármaco se necessário.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de utilizar Tramal® no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

ADVERTÊNCIAS

Tramal® (cloridrato de tramadol) deve ser usado com cautela nas seguintes condições: dependência aos opióides; ferimentos na cabeça; choque, distúrbio do nível de consciência de origem não estabelecida, pacientes com distúrbios da função respiratória ou do centro respiratório; pressão intracraniana aumentada.

Tramal® deve somente ser usado com cautela nos pacientes sensíveis aos opióides.

Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo tramadol nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de Tramal® excederem a dose diária máxima recomendada (400 mg). Tramal® pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitantemente outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas (vide "Interações Medicamentosas"). Pacientes com epilepsia, ou aqueles susceptíveis a convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis.

Tramal® apresenta um baixo potencial de dependência. No uso a longo prazo, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psíquica. Pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, só devem utilizar Tramal® por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

Tramal® não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opióides. Embora o tramadol seja um agonista opióide, tramadol não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina.

Tramal® Retard contém lactose em sua composição. Portanto, pacientes com o problema hereditário raro de intolerância à galactose, a deficiência de lactase Lapp ou má-absorção de glicose-galactose, devem consultar o médico antes de iniciar o tratamento.

Atenção: Tramal® solução oral contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.



Efeitos na Habilidade de Dirigir Veículos e Operar Máquinas

Pacientes em tratamento com Tramal® devem ser alertados quanto à realização de atividades que exijam atenção, como dirigir veículos ou operar máquinas. Esse fato diz respeito particularmente ao uso concomitante de bebidas alcoólicas ou substâncias psicotrópicas, devido à possibilidade de potencialização dos efeitos indesejáveis de ambos os fármacos.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Uso durante a Gravidez

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. Não foram observados efeitos teratogênicos. O tramadol atravessa a barreira placentária. Como não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas, Tramal® não deve ser utilizado durante a gravidez.

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante.

Tramal® é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

Durante a lactação deve-se considerar que cerca de 0,1% da dose de tramadol é secretada no leite materno. Tramal® não deve ser administrado a lactantes. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única administração de Tramal®.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Vide “Advertências”.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tramal® (cloridrato de tramadol) não deve ser combinado com inibidores da MAO (vide “Contra-indicações”).

Foram observadas interações medicamentosas sérias com inibidores da MAO, com risco de vida com repercussão sobre o sistema nervoso central, função respiratória e cardiovascular quando houve pré-medicação de inibidores da MAO nos últimos 14 dias antes do uso do opióide petidina. As mesmas interações não podem ser descartadas durante o tratamento com Tramal®.

A administração concomitante de Tramal® com outros fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool, pode potencializar os efeitos no SNC.



Os resultados dos estudos de farmacocinética demonstraram até o momento que a administração prévia ou concomitante de cimetidina (inibidor enzimático) não é comum ocorrer interações clinicamente relevantes. Administração prévia ou simultânea de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e a duração da ação.

Não se recomenda a combinação de agonistas/antagonistas de receptores de morfina (por ex.: buprenorfina, nalbufina, pentazocina) e tramadol, pois o efeito analgésico de um agonista puro pode ser teoricamente reduzido nessas circunstâncias.

Tramal® pode induzir convulsões e aumentar o potencial de inibidores seletivos da recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos e outros fármacos que diminuem o limiar para crises convulsivas.

Houve casos isolados de síndrome serotoninérgica com relação temporal com o uso terapêutico de tramadol em combinação com outros medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou inibidores da MAO, no caso de Tramal® Retard. Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem ser, por exemplo, confusão, agitação, febre, transpiração, ataxia, hiperreflexia, mioclonia e diarreia. Após a interrupção de medicamentos serotoninérgicos, geralmente observa-se uma melhora rápida. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.

O tratamento com Tramal® concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) deve ser cuidadosamente monitorado, devido a relatos de aumento no tempo de protrombina (INR) e de equimoses em alguns pacientes.

Outros fármacos inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-demetilação) e do metabólito ativo O-demetilado. A importância clínica de tal interação não é conhecida (vide "Reações Adversas").

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações adversas mais comumente relatadas são náusea e tontura, ambas ocorrendo em mais que 10% dos pacientes.

Sistema cardiovascular

Incomum (< 1%): regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia, hipotensão ortostática ou colapso cardiovascular). Estes efeitos adversos podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que são fisicamente estressados.

Raro (< 0,1%): bradicardia, hipertensão.

Sistema nervoso central e periférico

Muito comum (> 10%): tontura.

Comum (1-10%): dor de cabeça, confusão.

Raro (< 0,1%): alterações no apetite, parestesia, tremor, depressão respiratória, convulsão epileptiforme.



Se as doses recomendadas são consideravelmente excedidas e outras substâncias depressoras do SNC são administradas concomitantemente (vide “Interações Medicamentosas”), pode ocorrer depressão respiratória.

Convulsões epileptiformes ocorreram principalmente após a administração de altas doses de tramadol ou após o tratamento concomitante com fármacos que podem diminuir o limiar para crise convulsiva (vide “Advertências” e “Interações Medicamentosas”).

Psiquiátrico

Raro (< 0,1%): alucinações, confusão, distúrbios do sono e pesadelos.

Os efeitos colaterais psíquicos podem ocorrer após administração de Tramal® (cloridrato de tramadol) que varia individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex.: comportamento de decisão, problemas de percepção).

Pode ocorrer dependência.

Visão

Raro (< 0,1%): visão turva.

Sistema respiratório

Foi relatada piora de asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.

Trato gastrintestinal

Muito comum (> 10%): náusea.

Comum (1-10%): vômito, constipação, boca seca.

Incomum (< 1%): ânsia de vômito, irritação gastrintestinal (uma sensação de pressão no estômago ou de distensão abdominal).

Pele e apêndices

Comum (1-10%): transpiração.

Incomum (< 1%): reações dérmicas (por ex.: prurido, *rash*, urticária).

Músculo-esquelético

Raro (< 0,1%): fraqueza motora.



Sistema hepático e biliar

Em poucos casos isolados foram relatados aumento nos valores das enzimas hepáticas em associação temporal com uso terapêutico de tramadol.

Trato urinário

Raro (< 0,1%): distúrbios de micção (dificuldade na passagem da urina e retenção urinária).

Geral

Rara (< 0,1%): reações alérgicas (por ex.: dispnéia, broncoespasmo, roncos, edema angioneurótico) e anafilaxia.

Podem ocorrer sintomas de abstinência, similares aos que ocorrem durante a retirada de opióides tais como, agitação, ansiedade, nervosismo, distúrbios do sono, hipercinesia, tremor e sintomas gastrintestinais.

Outros sintomas que foram relatados raramente após a descontinuação do tramadol incluem: ataque de pânico, ansiedade grave, alucinação, parestesia, zumbido e sintomas incomuns do SNC.

SUPERDOSE

Sintomas

Em princípio, no caso de intoxicação com tramadol, são esperados sintomas similares aos outros analgésicos de ação central (opióides). Estes incluem em particular miose, vômito, colapso cardiovascular, distúrbios de consciência podendo levar ao coma, convulsões e depressão respiratória até parada respiratória.

Tratamento

Aplicar medidas de emergência gerais. Manter a via respiratória pérvia e evitar aspiração, manutenção da respiração e circulação dependendo dos sintomas. Em intoxicações com as formulações orais, deve-se fazer o esvaziamento do estômago pela indução do vômito (paciente consciente) ou lavagem gástrica. O antídoto no caso de depressão respiratória é a naloxona. Em experimentos animais a naloxona não apresentou efeito no caso de convulsões. Em tais casos, deve-se administrar diazepam intravenosamente.

O tramadol é pouco eliminado do soro por diálise. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com Tramal® (cloridrato de tramadol) apenas com hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado.

ARMAZENAGEM

Tramal® (cloridrato de tramadol) comprimido revestido e cápsulas deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegidos da luz e umidade.

Tramal® solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz.



Tramal® solução oral deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Manter o frasco bem fechado.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.



PARTE IV

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0160

Farmacêutica Responsável: Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

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

Tramal® Retard e Tramal® cápsulas

Fabricado e embalado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Guarulhos – SP

Tramal® solução injetável e solução oral

Fabricado por:

Grünenthal GmbH

Stolberg – Alemanha

Embalado por:

Grünenthal GmbH

Aachen – Alemanha

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Monteiro Lobato, 2270

CEP 07190-001 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Indústria Brasileira.

Fale Pfizer 0800-16-7575

www.pfizer.com.br

Marca e produto sob licença de Grünenthal GmbH

TRA03e