

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tramadol

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada cápsula contém 50 mg de cloridrato de tramadol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Terapêutica Indicações**

Tratamento da dor moderada a grave.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

##### Posologia

A dose deve ser ajustada à intensidade da dor e à sensibilidade de cada doente. A dose eficaz mais baixa para analgesia deve geralmente ser selecionada. A dose diária total de 400 mg de substância ativa não deve ser excedida, exceto em circunstâncias especiais.

Salvo prescrição em contrário, as cápsulas de Tramadol devem ser administradas da seguinte forma:

##### Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos:

Dor aguda: É geralmente necessária uma dose inicial de 100 mg. Isto pode ser seguido por doses de 50 mg ou 100 mg em intervalos de 4-6 horas, e a duração da terapia deve ser compatível com a necessidade clínica.

### Dor associada a condições crônicas:

Utilize uma dose inicial de 50 mg e depois titular a dose de acordo com a gravidade da dor. A necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada a intervalos regulares, uma vez que foram notificados sintomas de abstinência e dependência, embora raramente (*ver secção 4.4*).

### Doentes geriátricos

Normalmente, não é necessário um ajuste da dose em doentes até aos 75 anos sem insuficiência hepática ou renal clinicamente manifesta. Em doentes idosos com mais de 75 anos, a eliminação pode ser prolongada. Por conseguinte, se necessário, o intervalo posológico deve ser alargado de acordo com as necessidades do doente.

### Insuficiência renal/diálise e compromisso hepático

Em doentes com insuficiência renal e/ou hepática, a eliminação do tramadol é retardada. Nestes doentes, o prolongamento dos intervalos posológicos deve ser cuidadosamente considerado de acordo com as necessidades do doente.

### Crianças:

As cápsulas de tramadol não são adequadas para crianças com menos de 12 anos de idade.

### Modo de administração

Para administração oral.

As cápsulas devem ser tomadas inteiras, não divididas nem mastigadas, com líquido suficiente, independentemente das refeições.

### Duração da administração

As cápsulas de tramadol não devem, em circunstância alguma, ser administradas por mais tempo do que o absolutamente necessário. Se o tratamento da dor a longo prazo com Tramadol for necessário tendo em conta a natureza e gravidade da doença, deve ser realizada uma monitorização cuidadosa e regular (se necessário com pausas no tratamento) para determinar se e em que medida é necessário tratamento adicional.

#### **4.3 Contraindicações**

Tramadol não deve ser administrado a doentes que tenham previamente demonstrado hipersensibilidade ao mesmo, ou a qualquer um dos componentes, ou em casos de intoxicação aguda com álcool, hipnóticos, analgésicos, opiáceos ou outros psicotrópicos.

Tal como outros analgésicos opioides, não deve ser administrado a doentes que estejam a receber inibidores da monoamina oxidase (MAO) ou nas duas semanas seguintes à sua suspensão (ver secção 4.5).

O tramadol não deve ser administrado a doentes que sofram de epilepsia não controlada.

O tramadol é contraindicado no tratamento de abstinência de estupefacientes.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Advertências

Em doses terapêuticas, tramadol tem o potencial de causar sintomas de abstinência.

Tolerância, dependência psíquica e física podem se desenvolver, especialmente após o uso prolongado.

Em doentes com tendência para o abuso ou dependência de drogas, o tratamento deve ser por períodos curtos e sob rigorosa supervisão médica.

O tramadol não é adequado como substituto em doentes dependentes de opiáceos. Embora seja um agonista opioide, tramadol não pode suprimir os sintomas de abstinência de morfina.

Foram notificadas convulsões em doentes a receber tramadol em doses terapêuticas e o risco pode aumentar com doses que excedem o limite máximo diário habitual (400 mg).

Os doentes com antecedentes de epilepsia ou suscetíveis a convulsões só devem ser tratados com tramadol se existirem razões imperiosas. O risco de convulsões pode aumentar em doentes a tomar tramadol e medicação concomitante que pode baixar o limiar convulsivo (ver secção 4.5).

### *Metabolismo da CYP2D6*

O tramadol é metabolizado pela enzima hepática CYP2D6. Se um doente tiver uma deficiência ou estiver completamente carente desta enzima, pode não ser obtido um efeito analgésico adequado. As estimativas indicam que até 7% da população caucasiana pode ter esta deficiência. No entanto, se o doente for um metabolizador ultrarrápido, existe o risco de desenvolver <efeitos secundários> de toxicidade opióide, mesmo em doses frequentemente prescritas.

Os sintomas gerais de toxicidade por opiáceos incluem confusão, sonolência, respiração superficial, pupilas pequenas, náuseas, vômitos, obstipação e falta de apetite. Em casos graves, isto pode incluir sintomas de depressão circulatória e respiratória, que podem ser fatais e, muito raramente, fatais. As estimativas da prevalência de metabolizadores ultrarrápidos em diferentes populações são resumidas abaixo:

<b>População</b>	<b>Prevalência (%)</b>
Africana/Etíope	29%
Afro-americano	3,4% a 6,5%
Asiático	1,2% a 2%
Caucasiana	3,6% a 6,5%
Grego	6.0%
Húngaro	1.9%
Norte da Europa	1% a 2%

### *Uso pós-operatório em crianças*

Há relatos na literatura publicada de que o tramadol administrado no pós-operatório em crianças após amigdalectomia e/ou adenoidectomia para apneia obstrutiva do sono, levou a eventos adversos raros, mas com risco de vida. Deve ser tida extrema precaução quando o tramadol é administrado a crianças para alívio da dor pós-operatória e deve ser

acompanhada por uma monitorização rigorosa dos sintomas de toxicidade dos opiáceos, incluindo depressão respiratória.

#### *Crianças com função respiratória comprometida*

Tramadol não é recomendado para utilização em crianças nas quais a função respiratória possa estar comprometida, incluindo doenças neuromusculares, doenças cardíacas ou respiratórias graves, infeções respiratórias ou pulmonares superiores, traumatismos múltiplos ou procedimentos cirúrgicos extensos. Estes fatores podem agravar os sintomas de toxicidade por opiáceos.

Quando um doente já não necessita de terapêutica com tramadol, pode ser aconselhável reduzir gradualmente a dose para prevenir os sintomas de abstinência.

#### Precavações

O tramadol deve ser utilizado com precaução em doentes dependentes de opiáceos, doentes com traumatismo craniano, um nível reduzido de consciência de origem incerta, aumento da pressão intracraniana, compromisso grave das funções hepática e renal, perturbações do centro ou função respiratória e em doentes propensos a perturbações convulsivas ou em choque.

Em doentes sensíveis aos opiáceos, o produto só deve ser utilizado com precaução.

#### Distúrbios respiratórios relacionados com o sono

Os opioides podem causar distúrbios respiratórios relacionados ao sono, incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada ao sono. O uso de opioides aumenta o risco de ACS de forma dose-dependente. Em doentes que apresentem ACS, considerar a diminuição da dose total de opiáceos.

Devem ser tomadas precauções no tratamento de doentes com depressão respiratória, ou se estiverem a ser administrados concomitantemente medicamentos depressores do SNC (ver secção 4.5), ou se a dose recomendada for significativamente excedida (ver secção

4.9), uma vez que a possibilidade de depressão respiratória não pode ser excluída nestas situações. Em doses terapêuticas, foi notificada com pouca frequência depressão respiratória.

Risco do uso concomitante de medicamentos sedativos, tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados:

A utilização concomitante de Tramadol e de medicamentos sedativos, tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante destes medicamentos sedativos deve ser reservada a doentes para os quais não são possíveis opções de tratamento alternativas. Se for tomada a decisão de prescrever Tramadol concomitantemente com medicamentos sedativos, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa e a duração do tratamento deve ser tão curta quanto possível.

Os doentes devem ser cuidadosamente seguidos quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. A este respeito, é fortemente recomendado informar os doentes e os seus prestadores de cuidados para estarem cientes destes sintomas (ver secção 4.5).

#### Insuficiência suprarrenal

Os analgésicos opioides podem ocasionalmente causar insuficiência suprarrenal reversível requerendo monitorização e terapêutica de substituição de glucocorticoides. Os sintomas de insuficiência suprarrenal aguda ou crónica podem incluir, por exemplo, dor abdominal intensa, náuseas e vômitos, tensão arterial baixa, fadiga extrema, diminuição do apetite e perda de peso.

#### Síndrome da serotonina

Foi notificada síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, em doentes a receber tramadol em combinação com outros agentes serotoninérgicos ou tramadol em monoterapia (ver secções 4.5, 4.8 e 4.9).

Se o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos for clinicamente justificado, é aconselhada uma observação cuidadosa do doente, particularmente durante o início do tratamento e o aumento progressivo da dose.

Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental, instabilidade autonómica, anomalias neuromusculares e/ou sintomas gastrointestinais.

Se houver suspeita de síndrome serotoninérgica, deve ser considerada uma redução da dose ou descontinuação da terapêutica, dependendo da gravidade dos sintomas. A retirada das drogas serotoninérgicas geralmente traz uma rápida melhora.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O tramadol não deve ser combinado com inibidores da monoamina oxidase (MAO) (ver secção 4.3).

Os pacientes tratados com inibidores da MAO nos 14 dias anteriores à administração do opioide petidina experimentaram interações com risco de vida afetando o sistema nervoso central, bem como os centros respiratórios e circulatórios. A possibilidade de ocorrerem interações semelhantes entre inibidores da monoamina oxidase e tramadol não pode ser excluída.

A administração concomitante de tramadol com outros fármacos de ação central, incluindo álcool, pode potenciar o efeito depressivo do SNC (ver secção 4.8).

A associação com agonistas/antagonistas mistos (por exemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) e tramadol não é aconselhável, uma vez que o efeito analgésico de um agonista puro pode ser teoricamente reduzido nessas circunstâncias.

O tramadol pode induzir convulsões e aumentar o potencial para inibidores seletivos da recuperação da serotonina (ISRSs), inibidores da recuperação da serotonina-noradrenalina (ISRN), antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros medicamentos que reduzem o limiar convulsivo (tais como bupropon, mirtazapina, tetrahidrocanabinol) para causar convulsões.

O uso terapêutico concomitante de tramadol e medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recuperação da serotonina (ISRSs), inibidores da recuperação da serotonina-noradrenalina (ISRN), inibidores da MAO (ver secção 4.3), antidepressivos tricíclicos e mirtazapina pode causar síndrome da serotonina, uma condição potencialmente fatal (ver secções 4.4 e 4.8).

A administração simultânea de carbamazepina diminui acentuadamente as concentrações séricas de tramadol de tal forma que pode ocorrer uma diminuição da eficácia analgésica e uma duração de ação mais curta.

Existe uma possibilidade teórica de que o tramadol possa interagir com noradrenalina, 5HT ou lítio devido aos seus respetivos mecanismos de ação, potenciando assim o seu efeito antidepressivo. No entanto, não houve relatos de tais interações.

Devem ser tomadas precauções durante o tratamento concomitante com tramadol e derivados cumarínicos (p. ex., varfarina) devido a notificações de aumento do INR e equimoses em alguns doentes.

Medicamentos sedativos, tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados:

A utilização concomitante de opiáceos com medicamentos sedativos, tais como benzodiazepinas ou drogas relacionadas, aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito aditivo depressor do SNC. A dose e a duração da utilização concomitante devem ser limitadas (ver secção 4.4).

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Estudos em animais com tramadol revelaram em doses muito elevadas efeitos no desenvolvimento de órgãos, ossificação e mortalidade neonatal. Tramadol atravessa a placenta. Não existem provas suficientes disponíveis sobre a segurança do tramadol na gravidez humana, pelo que o tramadol não deve ser utilizado em mulheres grávidas.

Tramadol – administrado antes ou durante o nascimento – não afeta a contratilidade uterina. Em recém-nascidos, pode induzir alterações na frequência respiratória que geralmente não são clinicamente relevantes. O uso crónico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência neonatal.

##### Amamentação

Aproximadamente 0,1% da dose materna de tramadol é excretada no leite materno. No pós-parto imediato, para a dose diária oral materna até 400 mg, isto corresponde a uma quantidade média de tramadol ingerida por lactentes amamentados de 3% da dose ajustada ao peso materno. Por esta razão, tramadol não deve ser usado durante a lactação ou, alternativamente, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com tramadol. A interrupção da amamentação geralmente não é necessária após uma dose única de tramadol.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Mesmo quando tomado de acordo com as instruções, Tramadol pode causar sonolência e tonturas e este efeito pode ser potenciado pelo álcool e outros depressores do sistema nervoso central (SNC) ou substâncias psicotrópicas. Os doentes ambulantes devem ser advertidos para não conduzirem ou utilizarem máquinas se forem afetados.

Este medicamento pode prejudicar a função cognitiva e afetar a capacidade do doente para conduzir em segurança. Ao prescrever este medicamento, os doentes devem ser informados:

- É provável que o medicamento afete a sua capacidade de conduzir.
- Não conduza até saber como o medicamento o afeta.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

As frequências são definidas da seguinte forma:

Muito frequentes:  $\geq 1/10$

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

Pouco frequentes:  $\geq 1/1000, < 1/100$

Raros:  $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$

Muito raros:  $< 1/10\ 000$

Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

### **Doenças do sangue e do sistema linfático**

Também foram observados casos de discrasias sanguíneas com o tratamento com tramadol, mas a causalidade direta não foi confirmada.

### **Doenças do sistema imunitário**

Raros: hipersensibilidade/reações alérgicas (por exemplo, dispneia, broncospasmo, pieira, edema angioneurótico) e anafilaxia.

### **Perturbações do foro psiquiátrico**

Foram notificados casos raros: perturbação do sono, delírio, ansiedade, confusão, pesadelos e alucinações. Podem ocorrer reações adversas psíquicas após a administração de tramadol que variam individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade e duração do tratamento). Estes incluem alterações no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações na atividade (geralmente supressão, aumento ocasional) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por exemplo, comportamento de decisão, distúrbios da percepção). Pode ocorrer dependência.

Dependência: A administração prolongada de tramadol pode levar à dependência.

Reações de abstinência: Os sintomas de reações de abstinência, semelhantes aos que ocorrem durante a abstinência de opiáceos, podem ocorrer da seguinte forma: agitação, ansiedade, nervosismo, insónia, hipercinesia, tremores e sintomas gastrointestinais. Outros sintomas que foram observados muito raramente com a descontinuação de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, acufenos e sintomas invulgares do SNC (isto é, confusão, delírios, personalização, desrealização, paranoia).

### **Doenças do sistema nervoso**

Muito frequentes: tonturas

Frequentes: cefaleias e sonolência (sonolência)

Raros: alterações do apetite, parestesia, tremores, depressão respiratória, contrações musculares involuntárias, coordenação anormal. Foram notificadas convulsões epileptiformes que ocorrem principalmente após a administração de doses elevadas de tramadol ou após o tratamento com fármacos que podem baixar o limiar convulsivo ou induzir convulsões cerebrais (por exemplo, antidepressivos ou antipsicóticos) (ver secções 4.4 e 4.5), síncope.

Se as doses recomendadas forem consideravelmente excedidas e forem administradas concomitantemente outras substâncias depressoras centrais (ver secção 4.5), pode ocorrer depressão respiratória.

Desconhecido: perturbações da fala, síndrome da serotonina.

### **Afeções oculares**

Raros: miose, midríase, visão turva

### **Cardiopatias**

Pouco frequentes: regulação cardiovascular (palpitações, taquicardia). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente com a administração intravenosa e em doentes fisicamente stressados.

Raros: bradicardia, hipertensão.

### **Doenças vasculares**

Pouco frequentes: regulação cardiovascular (hipotensão postural ou colapso cardiovascular). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente com a administração intravenosa e em doentes fisicamente stressados.

### **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino**

Raros: depressão respiratória, dispneia

Se as doses recomendadas forem consideravelmente excedidas e forem administradas concomitantemente outras substâncias depressoras centrais (ver secção 4.5), pode ocorrer depressão respiratória.

Foi notificado agravamento da asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.

Desconhecido: soluços.

### **Doenças gastrointestinais**

Muito frequentes: náuseas

Frequentes: vômitos, obstipação e boca seca.

Pouco frequentes: vômitos; desconforto gastrointestinal (sensação de pressão no estômago, distensão abdominal), diarreia

### **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos**

Frequentes: sudação

Pouco frequentes: reações dérmicas (p. ex., prurido, erupção cutânea, urticária)

### **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos**

Raros: fraqueza motora

### **Afeções hepatobiliares**

Em alguns casos isolados foi notificado um aumento nos valores das enzimas hepáticas numa ligação temporal com a utilização terapêutica de tramadol.

### **Doenças renais e urinárias**

Raros: perturbações da micção (dificuldade em urinar, disúria e retenção urinária)

### **Doenças do metabolismo e da nutrição**

Raros: alterações do apetite

Desconhecido: hipoglicemia

### **Perturbações gerais e alterações no local de administração**

Frequentes: fadiga

#### 4.9 Dose excessiva

##### *Sintomas*

Em princípio, na intoxicação com tramadol, são de esperar sintomas semelhantes aos de outros analgésicos de ação central (opioides). Estes incluem, em particular, miose, vômitos, colapso cardiovascular, sedação e perturbações da consciência até ao coma, convulsões e depressão respiratória até paragem respiratória.

Foi também notificada síndrome serotoninérgica.

##### *Tratamento*

Aplicam-se as medidas gerais de emergência. Manter aberto o trato respiratório (aspiração), manter a respiração e circulação dependendo dos sintomas. O antídoto para a depressão respiratória é a naloxona. Em experiências com animais, a naloxona não teve efeito nas convulsões. Nestes casos, o diazepam deve ser administrado por via intravenosa.

Em caso de intoxicação por via oral, a descontaminação gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica só é recomendada dentro de 2 horas após a ingestão de tramadol. A descontaminação gastrointestinal em um momento posterior pode ser útil em caso de intoxicação com quantidades excepcionalmente grandes.

O tramadol é minimamente eliminado do soro por hemodiálise ou hemofiltração. Por conseguinte, o tratamento da intoxicação aguda com Tramadol apenas com hemodiálise ou hemofiltração não é adequado para desintoxicação.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

**Grupo farmacoterapêutico:** Analgésicos.

**Código ATC:** N02AX02

O tramadol, um derivado do ciclohexanol, é um analgésico opioide de ação central. É um agonista puro não seletivo nos receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  com maior afinidade para o receptor  $\mu$ . Outros mecanismos que contribuem para o seu efeito analgésico são a inibição da recaptação neuronal de noradrenalina e o aumento da liberação de serotonina.

Tramadol também tem um efeito antitússico. Ao contrário da morfina, as doses analgésicas de tramadol numa vasta gama não têm efeito depressor respiratório. Também a motilidade gastrointestinal é menos afetada. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser ligeiros. A potência do tramadol é relatada como sendo de 1/10 (um décimo) a 1/6 (um sexto) da morfina.

#### População pediátrica

Os efeitos da administração enteral e parentérica de tramadol foram investigados em ensaios clínicos que incluíram mais de 2000 doentes pediátricos, com idades compreendidas entre o recém-nascido e os 17 anos de idade. As indicações para o tratamento da dor estudadas nesses ensaios incluíram dor após cirurgia (principalmente abdominal), após extrações dentárias cirúrgicas, devido a fraturas, queimaduras e traumas, bem como outras condições dolorosas suscetíveis de necessitar de tratamento analgésico por pelo menos 7 dias.

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Mais de 90% de Tramadol é absorvido após administração oral. A biodisponibilidade absoluta média é de aproximadamente 70%, independentemente da ingestão concomitante de alimentos. A diferença entre tramadol disponível absorvido e não metabolizado deve-se provavelmente ao baixo efeito de primeira passagem. O efeito de primeira passagem após administração oral é um máximo de 30%.

O tramadol tem uma elevada afinidade tecidual ( $V_d, \beta = 203 \pm 40 \text{ l}$ ). Tem uma ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 20%.

Após a administração de uma dose oral única de tramadol 100 mg sob a forma de cápsulas ou comprimidos a voluntários saudáveis jovens, as concentrações plasmáticas foram detetáveis em aproximadamente 15 a 45 minutos dentro de uma média de C máx de 280 a 208 mcg/l e Tmáx de 1,6 a 2 horas.

Tramadol passa as barreiras hemato - encefálica e placentária. Quantidades muito pequenas da substância e do seu derivado O-desmetilo são encontradas no leite materno (0,1% e 0,02%, respetivamente, da dose aplicada).

A meia-vida de eliminação  $t_{1/2,\beta}$  é de aproximadamente 6 h, independentemente do modo de administração. Em doentes com mais de 75 anos de idade pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4.

No ser humano, o tramadol é principalmente metabolizado através da N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos de O-desmetilação com ácido glucurónico. Apenas o O-desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Existem diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabolitos. Até agora, onze metabolitos foram encontrados na urina. Experiências em animais demonstraram que o O-desmetiltramadol é mais potente do que a substância original pelo fator 2 - 4. Sua meia-vida  $t_{1/2,\beta}$  (6 voluntários saudáveis) é de 7,9 h (intervalo de 5,4 - 9,6 h) e é aproximadamente a do tramadol.

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

O tramadol e os seus metabolitos são quase completamente excretados pelos rins. A excreção urinária cumulativa é de 90% da radioatividade total da dose administrada. Em casos de compromisso da função hepática e renal, a meia-vida pode ser ligeiramente prolongada. Em pacientes com cirrose hepática, foram determinadas meias-vidas de eliminação de  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) e  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetiltramadol), em um caso extremo de 22,3 h e 36 h, respectivamente. Em doentes com insuficiência renal (depuração

da creatinina < 5 ml/min) os valores foram  $11 \pm 3,2$  h e  $16,9 \pm 3$  h, num caso extremo  $19,5$  h e  $43,2$  h, respetivamente.

O tramadol tem um perfil farmacocinético linear dentro do intervalo posológico terapêutico.

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

#### População pediátrica

A farmacocinética do tramadol e O-desmetiltramadol após administração oral de dose única e múltipla a indivíduos com idades compreendidas entre 1 ano e 16 anos foi geralmente semelhante à dos adultos quando ajustada para a dose por peso corporal, mas com uma maior variabilidade entre indivíduos em crianças com idade igual ou inferior a 8 anos.

Em crianças com menos de 1 ano de idade, a farmacocinética do tramadol e do O-desmetiltramadol foi investigada, mas não foi completamente caracterizada. Informações de estudos que incluem este grupo etário indicam que a taxa de formação de O-desmetiltramadol via CYP2D6 aumenta continuamente em recém-nascidos, e os níveis adultos de atividade da CYP2D6 são assumidos por volta de 1 ano de idade. Além disso, os sistemas de glucuronidação imaturos e a função renal imatura podem resultar numa eliminação lenta e acumulação de O-desmetiltramadol em crianças com menos de 1 ano de idade.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração oral e parentérica repetida de tramadol durante 6 a 26 semanas em ratos e cães e a administração oral durante 12 meses em cães investigações hematológicas, clínico-químicas e histológicas não mostraram evidência de quaisquer alterações relacionadas com a substância. As manifestações do sistema nervoso central só ocorreram após doses elevadas consideravelmente acima do intervalo terapêutico: agitação, salivação,

convulsões e redução do ganho de peso. Ratos e cães toleraram doses orais de 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corporal, respectivamente, e doses retais de cães de 20 mg/kg de peso corporal sem quaisquer reações.

Em ratos, doses de tramadol a partir de 50 mg/kg/dia causaram efeitos tóxicos em barragens e aumentaram a mortalidade dos recém-nascidos. Na descendência ocorreu atraso sob a forma de distúrbios de ossificação e atraso na abertura vaginal e ocular. A fertilidade masculina não foi afetada. Após doses mais elevadas (a partir de 50 mg/kg/dia), as mulheres apresentaram uma taxa de gravidez reduzida. Em coelhos houve efeitos tóxicos em fêmeas a partir de 125 mg/kg e anomalias esqueléticas nas crias.

Em alguns sistemas de testes *in vitro* houve evidência de efeitos mutagénicos. Estudos *in vivo* não mostraram tais efeitos. De acordo com os conhecimentos adquiridos até à data, o tramadol pode ser classificado como não mutagénico.

Estudos sobre o potencial tumorigénico do cloridrato de tramadol foram realizados em ratos e ratinhos. O estudo em ratos não mostrou evidência de qualquer aumento relacionado com substâncias na incidência de tumores. No estudo em ratinhos houve um aumento da incidência de adenomas de células hepáticas em animais machos (um aumento não significativo dependente da dose de 15 mg/kg para cima) e um aumento de tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de dosagem (significativo, mas não dose-dependente).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

*Conteúdo da cápsula:*

Celulose microcristalina

Amido pré-gelatinizado

Estearato de magnésio

*Invólucro da cápsula (cápsulas de gelatina dura laranja, tamanho 2):*

Gelatina  
Óxido de ferro amarelo  
Óxido de ferro vermelho  
Dióxido de titânio

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

2 anos.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C!

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister transparente de PVC/alumínio de 10 cápsulas.

**6.6 Precauções especiais de eliminação e outros manuseamentos**

Nenhuma.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PROFARMA Sh.a.

Ruga "Myslym Keta"

Telefone: 00 355 4 23 89 602

Tirana – ALBÂNIA

Importador e Distribuidor em Moçambique

MARIA ELISA PHARMACEUTICALS

Rua Aires Ornelas – Ponta Gea – Beira – Moçambique

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

**9. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Julho de 2019.

**10. DATA DA AUTORIZAÇÃO EM MOÇAMBIQUE: 21.06.2025**

**11. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO EM MOÇAMBIQUE: N7844**