

durante a retirada de opióides, tais como: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hiperreflexia, tremor e sintomas gastrointestinais.
Distúrbios da visão, como visão borrada, ocorrem raramente.
Em casos isolados, observou-se aumento nas enzimas hepáticas em uma associação temporal com o uso terapêutico de cloridrato de tramadol.

POSOLOGIA

Para se obter ótimo tratamento, a posologia deve ser individualizada, ajustando-a à intensidade da dor. 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 de dose fixa. A dose usual diária recomendada a seguir preenche as necessidades da maioria dos pacientes, mas existem casos que necessitem de doses mais altas.

Adultos e jovens acima de 16 anos de idade:

1 cápsula (50mg) com um pouco de água.
Tramaden® deve ser administrado longe das refeições.

Observação:

Quando necessário, a dose acima poderá ser repetida, a cada 4-6 horas. Normalmente, não se deve exceder doses de 400mg/dia (equivalente a 8 cápsulas de 50mg). Entretanto, no tratamento da dor severa proveniente de tumor e na dor pós-operatória grave, doses mais elevadas podem ser necessárias, sempre a critério médico.

Dependendo da sensibilidade individual e com base no esquema posológico recomendado, o médico pode ajustar o intervalo entre as doses, porém, não deverá ser inferior a 4-6 horas. Em caso de recorrência da dor, o intervalo entre as doses deve ser prolongado.

Uso em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática

Em casos de insuficiência renal ou hepática, a duração de ação do cloridrato de tramadol pode ser prolongada. Nestes casos, recomenda-se dose de 50mg a cada 12 horas.

Duração do tratamento

O tratamento com Tramaden® deve ser mantido apenas pelo período de tempo necessário, uma vez que não se pode afastar o risco de dependência quando utiliza-se Tramaden® por períodos prolongados. Por isso, em casos nos quais se requer tratamento prolongado, o médico deverá estabelecer sua duração e fazer algumas interrupções (pausas) na administração do medicamento.

SUPERDOSE

Os sintomas mais comuns de superdose são: nível reduzido de consciência até o coma, episódios epiléticos generalizados, hipotensão, taquicardia, dilatação ou constrição da pupila, vômitos, colapso cardiovascular e depressão respiratória até parada cardíaca.

Tratamento: estes efeitos podem ser suprimidos pela administração de um antagonista opiáceo (por exemplo, naloxona) administrado cuidadosamente em pequenas doses repetidas, uma vez que a duração de seu efeito é menor do que a do cloridrato de tramadol. Além disso, devem ser empregadas medidas de cuidado intensivo, tais como intubação, ventilação assistida e manutenção da circulação.

No caso de convulsões, considerar a administração de benzodiazepínicos. Em experimentos animais a naloxona não apresentou efeito no caso de convulsão.

Também podem ser necessárias medidas para evitar queda de temperatura e depleção de líquidos.

Deve-se fazer o esvaziamento do estômago por vômito (paciente consciente) ou lavagem gástrica, em casos de intoxicação oral pelo cloridrato de tramadol.

O cloridrato de tramadol é pouco eliminado do soro por hemodiálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento da intoxicação aguda pelo cloridrato de tramadol somente com hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado para desintoxicação.

PACIENTES IDOSOS

Normalmente, não é necessário um ajuste da dose em pacientes idosos (acima de 60 anos) sem manifestação clínica hepática ou insuficiência renal. Nestes pacientes a eliminação pode ser prolongada, portanto, se necessário, o intervalo da dose deve ser aumentado de acordo com as necessidades do paciente.

O uso de cloridrato de tramadol nestes pacientes requer prescrição e rigoroso acompanhamento médico.

Registro M.S. nº 1.0465.0325

Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: **VIDE CARTUCHO**

**"VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA"
"SÓ PODE SER VENDIDO SOB RETENÇÃO DE RECEITA"**

Prezado Cliente:

Você acaba de receber um produto Neo Química.

Em caso de alguma dúvida quanto ao produto, lote, data de fabricação,
ligue para nosso SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor.

 **SAC**
0800 97 99 900



Laboratório Neo Química Com. e Ind. Ltda.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

www.neoquimica.com.br



C.N.P.J.: 29.785.870/0001-03 - Indústria Brasileira 331 - 00103 3006953 - 01/2008

Tramaden®

cloridrato de tramadol



FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsulas 50mg; Embalagens contendo 10 e 100 cápsulas.
*Embalagem Hospitalar

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

cloridrato de tramadol.....50mg
excipientes q.s.p.1 cápsula
(celulose microcristalina, glicolato amido sódico, dióxido de silício, estearato de magnésio).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- Tramaden® (cloridrato de tramadol) alivia a dor de intensidade moderada a grave de caráter agudo, subagudo e crônico.

- Conservar em temperatura ambiente (15° a 30° C). Proteger da luz e umidade.

- Prazo de validade: **VIDE CARTUCHO**. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

- "Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término". "Informe seu médico se está amamentando". A administração de Tramaden® durante a gravidez somente poderá ser feita sob indicação médica expressa. Tramaden® não é recomendado durante a amamentação.

- "Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento". Ao esquecer uma dose no horário, tome-a logo em seguida e só depois de 4-6 horas administre a nova dose. Nunca tome duas doses juntas. Tramaden® não deve ser ingerido juntamente às refeições.

- "Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico".

- "Informe seu médico a ocorrência de reações desagradáveis, tais como: transpiração excessiva, tontura, náuseas, secura da boca, sonolência, taquicardia, confusão mental, alucinações ou convulsões".

- **"O material da cápsula de Tramaden® contém o corante amarelo de Tartrazina (FD&C nº 5) que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico"**.

- **"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS"**.

- Não administrar Tramaden® juntamente a bebidas alcoólicas ou outros medicamentos analgésicos, antidepressivos e medicamentos que agem sobre o cérebro, como: hipnóticos e neurolepticos.

- Tramaden® apresenta um baixo potencial de causar dependência. Pode induzir dependência física e psíquica com o uso prolongado.

- Tramaden® não deve ser tomado para dores leves.

- Informe seu médico caso tenha problemas de rins, fígado, história de abuso de álcool ou droga e convulsões.

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

- "Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento".

- **"NÃO TOMAR MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE"**.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

O cloridrato de tramadol é uma potente substância analgésica opióide de ação central. Seu mecanismo de ação ainda não está completamente conhecido, porém, sabe-se que ele pode se ligar aos receptores opióides µ e também inibir a recaptação de serotonina e norepinefrina. Atua ativando, receptores ao nível de células nervosas, levando a diminuição da dor.

O cloridrato de tramadol possui pequeno potencial de abuso e menor quantidade de efeitos adversos em relação ao sistema circulatório e respiratório quando comparado a outros analgésicos narcóticos.

Cerca de 90% do tramadol é absorvido após administração oral. A meia-vida de absorção é 0,38 ± 0,18h. O início de ação é rápido e perdura por 4 a 6 horas.

Uma comparação das áreas das curvas de concentração sérica de tramadol após administração via oral e intravenosa mostra uma biodisponibilidade de 68 ± 13% para tramadol cápsulas. A biodisponibilidade absoluta do tramadol cápsulas é extremamente alta, quando comparado a outros analgésicos opióides.

As concentrações séricas de pico são atingidas aproximadamente 2 horas após administração de tramadol cápsulas. Possui T máx de 2,2 horas. O tramadol apresenta alta afinidade tecidual, liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 20%.

Atravessa a barreira placentária e hematoencefálica. Pequenas quantidades de tramadol e do derivado O-desmetil são encontradas no leite materno.

A inibição de um ou ambos os tipos das isoenzimas CYP3A4 e CYP2D6 envolvidos na biotransformação do cloridrato de tramadol pode afetar a concentração plasmática do cloridrato de tramadol ou seu metabólito ativo. Até o momento, não foram observadas interações clinicamente relevantes.

Cloridrato de tramadol e seus metabólitos são quase completamente excretados por via renal. A excreção urinária cumulativa é de 90% da radioatividade total da dose administrada e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 6 horas. Em pacientes acima de 75 anos de idade, pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4.

Em pacientes com insuficiência renal (deuração de creatinina < 5mL/min), os valores foram 11 ± 3,2h e 16,9 ± 3h, em um caso extremo 19,5 e 43,2h respectivamente. Em pacientes com cirrose hepática as meias-vidas de eliminação são de 13,3 ± 4,9h para o tramadol e 18,5 ± 9,4h para o O-desmetiltramadol, em um caso extremo, determinou-se 22,3h e 36h, respectivamente.

Em humanos, o tramadol é principalmente metabolizado por N e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glicurônico. Apenas o O-desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabólitos. Até o momento, onze metabólitos foram encontrados na urina. Experimentos em animais demonstraram que O-desmetiltramadol é duas a quatro vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida (6 voluntários sadios) é de 7,9h (5,4-9,9h).

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

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

Dados pré-clínicos de segurança:

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

Após 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. Ocorreram manifestações no Sistema Nervoso Central após doses altas, acima do limite terapêutico (salivação, convulsão, agitação e redução do ganho do peso). Ratos e cães toleraram doses orais de 20mg/Kg e 10mg/Kg de peso corpóreo, respectivamente, e cães toleraram dose retal de 20mg/Kg de peso corpóreo, sem quaisquer reações.

Em alguns testes *in vitro*, foram evidenciados efeitos mutagênicos, os quais não foram demonstrados em estudos *in vivo*. Deste modo, tramadol pode ser classificado até o momento como não mutagênico.

Foram realizados estudos quanto ao potencial tumorigênico do cloridrato de tramadol em ratos e camundongos. Em camundongos, observou o aumento de adenomas no fígado em animais machos (aumento dose-dependente, não significativo a partir de 15mg/Kg) e aumento dos tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de doses (significativo, mas não dose-dependente). Em ratos, não se demonstrou aumento na incidência de tumores devido a essa substância.

INDICAÇÕES

Tramaden[®] é indicado para dor de intensidade moderada a severa, de caráter agudo, subagudo e crônico.

CONTRA-INDICAÇÕES

TRAMADEN[®] É CONTRA-INDICADO NAS SEGUINTE SITUAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE AO CLORIDRATO DE TRAMADOL OU A QUALQUER COMPONENTE DA FÓRMULA. INTOXICAÇÕES AGUDAS POR BEBIDAS ALCOÓLICAS, HIPNÓTICOS, ANALGÉSICOS, OPIOIDES E PSICOFÁRMACOS EM GERAL. PACIENTES EM TRATAMENTO COM: INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (MAO), OU QUE FORAM TRATADOS COM INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE NOS ÚLTIMOS 14 DIAS, ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS, ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA, NEUROLÉPTICOS E MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS OU SITUAÇÕES QUE BAIXAM O LIMIAR PARA CONVULSÕES (CARBAMAZEPINA, TRAUMA ENCEFÁLICO, DESORDENS METABÓLICAS, ABSTINÊNCIA A ALCOOL E DROGAS).

PRECAUÇÕES

Tramaden[®] deverá ser usado com cautela nas seguintes condições: hipersensibilidade aos analgésicos opióides; ferimentos na cabeça; distúrbio físico ou mental súbito; pacientes idosos e pacientes com insuficiência respiratória; história prévia de convulsões; história de dependência ou sensibilidade à opióides; pressão intracraniana aumentada e rebaixamento da consciência da origem não estabelecida.

Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo tramadol nas doses recomendadas; o risco de convulsões é maior quando as doses de tramadol excederem a dose diária limite recomendada (400mg). tramadol pode aumentar o risco de convulsões em pacientes tomando outras medicações que reduzam o limiar da excitabilidade para convulsões (vide CONTRA-INDICAÇÕES). Pacientes com epilepsia, ou susceptíveis a convulsões, somente devem ser tratados com Tramaden[®] sob circunstâncias inevitáveis.

Tramaden[®] não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opióides. Embora o cloridrato de tramadol seja agonista opióide, não pode suprimir a síndrome de abstinência à morfina. Pacientes sob tratamento com cloridrato de tramadol devem ser alertados quanto à realização de atividades que exijam atenção, como dirigir veículos ou operar máquinas. Este fato diz respeito particularmente ao uso concomitante de bebidas alcoólicas ou substâncias psicotrópicas, devido a possibilidade de potencialização dos efeitos indesejáveis de ambas as drogas.

Tramaden[®] não é indicado para tratamento da síndrome aguda de retirada de narcóticos.

Cloridrato de tramadol apresenta baixo potencial de dependência, entretanto, a utilização a longo prazo, pode desenvolver tolerância e dependência física e psíquica.

Pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de drogas, somente devem utilizar Tramaden[®] por períodos curtos e sob supervisão rigorosa.

Gravidez e Lactação: Tramaden[®] atravessa a barreira placentária. Não há evidências adequadas na segurança do medicamento em mulheres grávidas. A administração de Tramaden[®] durante a gravidez somente poderá ser feita sob indicação médica expressa, mesmo assim, a administração deve limitar-se uma única dose. Tramaden[®] não é recomendado durante a amamentação.

Doses muito altas do cloridrato de tramadol podem afetar a ossificação, o desenvolvimento dos órgãos e a mortalidade neonatal, conforme estudos feitos em animais. Não foram observados efeitos teratogênicos.

O cloridrato de tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto não afeta a fertilidade uterina. Em recém-nascidos, isto pode induzir alterações na taxa respiratória normalmente de importância clínica não relevante.

Durante a amamentação, deve-se ter cautela, pois 0,1% da dose é excretada no leite materno. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única administração do cloridrato de tramadol.

***O material da cápsula de Tramaden[®] contém o corante amarelo de Tartrazina (FD&C nº 5) que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico*.**

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Há um risco aumentado de convulsões quando o cloridrato de tramadol é administrado concomitantemente a antidepressivos (selegilina, amitríptilina, nortríptilina, amoxapina, clorgilina, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, moclobemida, imipramina, etc) e neurolépticos (sulpirida, clorpromazina, clorprotxeno, flupentixol, pimozida, haloperidol, risperidona). Tramaden[®] pode aumentar o potencial para causar convulsões dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outras drogas que diminuem o limiar para crises convulsivas.

Em casos isolados, foi observada Síndrome Serotoninérgica em ligação temporal com o uso terapêutico de cloridrato de tramadol em combinação com outros medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Os sinais da Síndrome Serotoninérgica são: confusão, agitação, febre, transpiração, ataxia, hiperreflexia, mioclonia e diarreia. Após a interrupção da utilização de medicamentos serotoninérgicos, geralmente observa-se uma melhora rápida. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.

Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) (codeína, difenidramina, hidrocodona, meperidina, talidomida, morfina, álcool, etc) têm seus efeitos potencializados pelo cloridrato de tramadol.

Tramaden[®] aumenta o tempo de protrombina (INR) e de esquimoses em pacientes que utilizam derivados cumarínicos (varfarina).

Os resultados dos estudos de farmacocinética têm demonstrado, até o momento, que interações clinicamente relevantes são pouco prováveis, com a administração prévia ou concomitante de cimetidina.

A administração simultânea ou prévia de carbamazepina pode reduzir o efeito analgésico e a duração de ação do cloridrato de tramadol.

Outros medicamentos inibidores do CYP3A4, como o cetoconazol e eritromicina podem inibir o metabolismo do cloridrato de tramadol (N-desmetilação) e provavelmente também, o metabolismo do metabólito ativo O-desmetilado. A importância clínica de tal interação não foi estudada.

Tramaden[®] não deve ser utilizado concomitantemente a inibidores da MAO.

Não se recomenda o uso de cloridrato de tramadol concomitante a agonistas/antagonistas de receptores de morfina (por exemplo: buprenorfina, nalbuftina, pentacocina), pois o efeito analgésico de um agonista puro pode ser teoricamente reduzido nessas circunstâncias.

REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer freqüentemente náuseas, vômito, secura da boca, dor de cabeça, tontura e sonolência. Reações adversas menos freqüentes podem ocorrer relacionadas à função cardiovascular: palpitação, sudorese, taquicardia, hipotensão postural, fadiga e sensação de colapso cardiovascular. Estas reações adversas podem ocorrer particularmente quando o paciente realiza esforços excessivos, e após administração intravenosa de tramadol.

Também podem ocorrer: confusão, cefaléia, constipação, irritação gastrointestinal (por exemplo, sensação de pressão no estômago), ânsia de vômito e também reações dermatológicas (prurido, urticária, eritema cutâneo e exantema).

Outras reações adversas de incidência muito rara incluem: diminuição da capacidade motora, alterações no apetite, incontinência urinária, distúrbios de micção (dificuldades da passagem da urina e retenção urinária) e parestesia.

Raramente, cloridrato de tramadol pode determinar distúrbios de origem psíquica, que variam individualmente de intensidade e natureza do tratamento, dependendo da personalidade e da duração do tratamento. Com o uso prolongado, o risco é mais evidente. Estes distúrbios incluem alterações de humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações na atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e mudanças na capacidade cognitiva e sensorial (por exemplo, comportamento alterado, distúrbios de percepção). Também podem ser observados atenuações, distúrbios do sono, confusão e pesadelos.

Reações alérgicas (por exemplo, dispnéia, broncoespasmo, respiração ofegante, edema angioneurótico) e anafilaxia também têm sido reportadas, em casos muito raros, que podem levar ao choque, não podendo ser descartadas.

Dependendo da sensibilidade individual e da dose empregada, o cloridrato de tramadol pode levar à diferentes níveis de depressão respiratória e sedação (de ligeira fadiga à sonolência) que, entretanto, não ocorrem quando o produto é administrado por via oral nas doses recomendadas para alívio da dor moderada.

Muito raramente têm sido reportadas convulsões epileptiformes. Ocorreram principalmente após a administração de altas doses de cloridrato de tramadol ou após o tratamento concomitante com medicamentos que podem diminuir o limiar para ataque súbito ou induzir convulsões cerebrais (por antidepressivos ou antipsicóticos).

Raramente têm sido reportados casos de aumento na pressão arterial e bradicardia.

Também tem sido reportado agravamento da asma, embora não se tenha estabelecido uma relação causa-efeito.

Raramente, o cloridrato de tramadol pode produzir casos de dependência após uso prolongado, entretanto, podem ocorrer sintomas de retirada do medicamento, similares a aqueles que ocorrem