

SENSITRAM®
cloridrato de tramadol
Comprimidos revestidos de liberação retard 50 mg ou 100 mg

USO ORAL
USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 50 mg de cloridrato de tramadol. Embalagem com 10 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos com 100 mg de cloridrato de tramadol. Embalagem com 10 ou 30 comprimidos revestidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de SENSITRAM® 50 contém:

cloridrato de tramadol.....	50 mg
excipientes q.s.p.....	1 comprimido revestido

(fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, talco, dióxido de silício, estearato de magnésio, povidona, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de titânio, macrogol, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilato).

Cada comprimido revestido de SENSITRAM® 100 contém:

cloridrato de tramadol.....	100 mg
excipientes q.s.p.....	1 comprimido revestido

(fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, talco, dióxido de silício, estearato de magnésio, povidona, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio).

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

SENSITRAM® tem como substância ativa o cloridrato de tramadol, que possui efeito analgésico, atuando no alívio da dor de intensidade moderada a grave, seja do tipo aguda, subaguda ou crônica. O início de ação ocorre cerca de uma hora após sua administração.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conservar o medicamento em sua embalagem original em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

PRAZO DE VALIDADE

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Como não existem estudos que comprovem a segurança do uso do tramadol em mulheres grávidas, SENSITRAM® não deve ser utilizado durante a gravidez. SENSITRAM® não deve ser usado durante a amamentação. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única dose de SENSITRAM®.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

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

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

SENSITRAM® deve ser tomado com um pouco de água, com ou sem alimentos. Você deve ingerir o comprimido de SENSITRAM® inteiro, sem parti-lo ou mastigá-lo.

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

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Esquecimento de dose (dose omitida): se você se esquecer de tomar uma dose, procure tomá-la assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, despreze a dose esquecida e volte ao seu esquema normal. Não tome duas doses ao mesmo tempo. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

O tratamento com SENSITRAM® deve ser feito apenas pelo período de tempo indicado pelo seu médico. Caso seja necessário tratamento mais longo, devido à natureza e gravidade da doença, seu médico irá estabelecer sua duração, realizando um monitoramento regular e cuidadoso, fazendo algumas interrupções (pausas) na administração, se necessário.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS

Procure socorro médico imediatamente na ocorrência de algum dos sintomas, associados ao uso de dose excessiva de SENSITRAM®: perda ou alteração da consciência; sonolência excessiva; dor ou desconforto no peito; convulsões; dificuldade para respirar; batimentos cardíacos lentos ou irregulares, cansaço exagerado.

Avise seu médico da ocorrência dos seguintes sintomas:

Efeitos indesejados mais comuns: dor de cabeça, tonturas, confusão mental, agitação, ansiedade, irritabilidade, perda de interesse ou prazer nas atividades diárias, tristeza, sonolência, dificuldade de concentração e fraqueza; vermelhidão na face, pescoço ou braços e ocasionalmente nas costas, sensação de calor ou frio incomum, transpiração; dor abdominal ou de estômago, diarreia, vômitos, constipação, náuseas, boca seca e perda do apetite; tosse, nariz entupido, dor de garganta; dor nas juntas, fraqueza muscular.

Efeitos indesejados menos comuns ou raros: convulsões, perda de memória, dormência ou formigamento no rosto, nos dedos das mãos ou dos pés, tontura ou desequilíbrio quando da alteração de posição do corpo, desmaios; tremores nas mãos ou nos pés, dificuldade para realizar tarefas de rotina, alteração do humor, alucinações, depressão respiratória, pesadelos, alteração do sono, dependência do medicamento; reações alérgicas, vermelhidão, inchaço ou coceira na pele, bolhas na pele, transpiração excessiva; febre, dor nos braços, nas juntas, nas costas ou no pescoço, dor abdominal que se irradia para as costas, câibras; desconforto ou dor abdominal, indigestão, dor de estômago, náuseas intensas; aumento da pressão sanguínea, batimentos cardíacos acelerados ou irregulares; sangue na urina, urina escura, dificuldade ou urgência urinária; ponta dos dedos das mãos ou dos pés azulados ou gelados; olhos ou pele amarelados, visão turva.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

SENSITRAM® não deve ser utilizado junto com medicamentos do tipo inibidores da monoaminooxidase (IMAO) ou nos 14 dias após a suspensão desses medicamentos. Informe seu médico se você está sob tratamento com esse tipo de medicamento ou se foi tratado com esses medicamentos nos últimos 14 dias. Consulte seu médico caso você não saiba se utiliza esse tipo de medicamento. A administração de SENSITRAM® junto com outros medicamentos que deprimem o sistema nervoso central (SNC) ou com álcool pode potencializar seus efeitos depressivos. Não consuma bebidas alcoólicas durante o tratamento com SENSITRAM®. Se você usar carbamazepina (indutor enzimático) antes ou junto com SENSITRAM®, pode ocorrer diminuição do efeito analgésico (alívio da dor) e duração da ação do medicamento. Não se recomenda o uso de buprenorfina, nalbufina, pentazocina junto com SENSITRAM®, pois o efeito analgésico deste medicamento pode ser, teoricamente, reduzido nessas circunstâncias. SENSITRAM® pode induzir crises convulsivas e aumentar o potencial de ação dos medicamentos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (como a fluoxetina, sertralina, paroxetina e citalopram), antidepressivos tricíclicos, neurolépticos e outros medicamentos que diminuem o limiar para crises convulsivas. O tratamento de SENSITRAM® concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) ou com medicamentos serotoninérgicos deve ser cuidadosamente monitorado pelo seu médico. Fármacos como o cetoconazol e a eritromicina podem interferir no tratamento com SENSITRAM®.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

SENSITRAM® não deve ser utilizado em pessoas com alergia ao tramadol ou aos componentes de sua fórmula. SENSITRAM® é contraindicado nas intoxicações agudas por álcool, medicamentos hipnóticos, analgésicos, opioides e outros psicotrópicos. SENSITRAM® é contraindicado se você faz tratamento com medicamentos inibidores da MAO (enzima que metaboliza o neurotransmissor serotonina) ou foi tratado com esses medicamentos nos últimos 14 dias. SENSITRAM® não deve ser utilizado se você tem epilepsia e não está sob controle adequado com tratamento. SENSITRAM® não deve ser utilizado para tratamento de abstinência de narcóticos. SENSITRAM® não deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única dose de SENSITRAM®. SENSITRAM® deve ser utilizado com cuidado em pacientes que apresentam alterações gástricas ou abdominais sérias. Informe ao seu médico se você apresenta problemas nos rins ou no fígado, para que sejam avaliadas a dose e a administração adequadas de SENSITRAM® nesses casos. A presença de qualquer outro problema de saúde pode afetar o uso de SENSITRAM®. SENSITRAM® deve ser usado com cautela nas seguintes condições: dependência de opioides, ferimentos na cabeça, choque, distúrbios do nível de consciência de origem não estabelecida, distúrbios da função ou do centro respiratório ou pressão intracraniana aumentada. Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo SENSITRAM® nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de SENSITRAM® forem maiores do que a dose diária máxima recomendada (400 mg). SENSITRAM® pode elevar o risco de convulsões se você estiver tomando junto outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas (vide "Ingestão concomitante com outras substâncias"). Informe ao seu médico se você tem epilepsia ou tendência a ter convulsões. SENSITRAM® apresenta baixo potencial de causar dependência. No entanto, se for utilizado por um período prolongado, poderá ocorrer o desenvolvimento de tolerância, dependência física e psíquica ao medicamento. Se você tiver tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, SENSITRAM® só deverá ser usado por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa. SENSITRAM® não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opioides. SENSITRAM® não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina. SENSITRAM® (50 mg) contém lactose em sua composição. Portanto, se você tem 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. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

Durante o tratamento, você não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas, devido ao efeito sedativo deste medicamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

CARACTERÍSTICAS

SENSITRAM® contém a substância ativa cloridrato de tramadol, analgésico sintético de ação central em formulação de liberação modificada (absorção retardada). Denominado quimicamente de (±) cis-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoxifenila) cloridrato de ciclohexanol; fórmula empírica C₁₆H₂₅NO₂. HCl e peso molecular de 299,8.

O cloridrato de tramadol apresenta-se como um pó cristalino branco, amargo e inodoro, facilmente solúvel em água e etanol.

Propriedades farmacológicas

O tramadol é um analgésico opioide de ação central. É um agonista puro não seletivo dos receptores opioides (μ , δ e κ) com 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. Em contraste com a morfina, de uma maneira geral, doses analgésicas de tramadol não apresentam efeito depressor sobre o sistema respiratório. O tramadol tem efeito antitussígeno. A motilidade gastrointestinal é pouco afetada, demonstrando-se apenas pequeno atraso da motilidade colônica. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser leves. Foi relatada que a potência de tramadol é 1/10 a 1/6 da potência da morfina.

Propriedades farmacocinéticas

Formulações de liberação lenta, como SENSITRAM®, proporcionam concentrações plasmáticas estáveis por 12 horas. Mais de 90% do 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 no máximo 30%. O tramadol apresenta alta afinidade tecidual (V_d , β = $203 \text{ L} \pm 40 \text{ L}$) e liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 20%. 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 ($t_{1/2}$, β) é de aproximadamente seis 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, 11 metabólitos foram detectados na urina. Experimentos em animais demonstraram que O-desmetiltramadol é de duas a quatro vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida $t_{1/2}$, β (seis voluntários sadios) é de 7,9 horas (5,4-9,6 horas), bastante similar à meia-vida do tramadol. A inibição de uma ou ambas as isoenzimas CYP3A4 e CYP2D6 envolvidas na biotransformação do tramadol pode afetar a concentração plasmática do tramadol ou de seu metabólito ativo. 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 $13,3 \pm 4,9$ horas (tramadol) e $18,5 \pm 4,9$ horas (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3 horas e 36 horas, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina $< 5 \text{ mL/min}$), os valores foram $11 \pm 3,2$ horas e $16,9 \pm 3$ horas; em um caso extremo 19,5 horas e 43,2 horas, 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 ng/mL a 300 ng/mL é usualmente eficaz.

Populações especiais

Insuficiência renal: resulta na diminuição da taxa e extensão de eliminação do tramadol e de seu metabólito ativo. As farmacocinéticas do tramadol foram estudadas em pacientes com comprometimento renal leve a moderado após recebimento de doses múltiplas de uma formulação contendo 100 mg de cloridrato de tramadol em liberação modificada. Não foram observadas tendências consistentes de que a exposição ao tramadol relacionada aos pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina de 50-80 mL/min) ou moderada (*clearance* de creatinina de 30-50 mL/min) em comparação aos pacientes com função renal normal. No entanto, a exposição do metabólito ativo diminuiu 20%-40% com o aumento da severidade do comprometimento renal (de normal a leve e moderado). Não é recomendado o tratamento de tramadol em insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina $< 30 \text{ mL/min}$), pela falta de avaliação nesses pacientes. A quantidade total de tramadol e seu metabólito ativo removida durante um período de diálise de quatro horas é menor do que 7% da dose administrada.

Insuficiência hepática: a farmacocinética foi avaliada em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado, após doses múltiplas de 100 mg de cloridrato de tramadol em liberação modificada. A exposição do (+) e (-) tramadol foi similar nos pacientes com insuficiência hepática leve a moderada em comparação aos com função hepática normal. No entanto, a exposição dos metabólitos (+) e (-) M1 diminuiu 50% com severidade aumentada do comprometimento hepático (de normal a leve e moderado). A farmacocinética do tramadol não foi avaliada no comprometimento hepático severo. Após a administração do tramadol comprimidos de liberação imediata em pacientes com cirrose hepática avançada, a área sobre a curva (ASC) da concentração plasmática *versus* tempo apresentou-se mais larga, e as meias-vidas do tramadol e de seu metabólito foram mais longas do que em indivíduos com função hepática normal. Desse modo, não é recomendado o tratamento com tramadol em pacientes com insuficiência hepática severa.

Idosos: a absorção de tramadol em pacientes acima de 65 anos de idade não foi bem avaliada e ainda é desconhecida.

Gênero: em estudos farmacocinéticos com doses múltiplas em 166 indivíduos saudáveis de ambos os sexos (111 homens e 55 mulheres), os valores de ASC dose-normalizados do tramadol foram um pouco maiores nas mulheres do que nos homens. Houve considerável redução da sobreposição dos valores entre os grupos de homens e mulheres. Porém o ajuste da dosagem baseado no gênero não é recomendado.

INDICAÇÕES

SENSITRAM® é indicado para dor de intensidade moderada a grave, de caráter agudo, subagudo ou crônico, como dores provenientes de traumatismos, pós-operatórios, pós-extração dentária, nevralgias, etc.

CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tramadol ou a qualquer componente da formulação, intoxicações agudas pelo álcool, hipnóticos, opioides, analgésicos e psicofármacos; pacientes em tratamento com IMAOs ou que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias e durante a gravidez e amamentação. Também é contraindicado em epilepsia não controlada adequadamente com tratamento e no tratamento de abstinência de narcóticos.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Interrupção abrupta de uso: a interrupção do uso pode induzir aos sintomas de síndrome de abstinência ou de retirada (ansiedade, sudorese, náusea, diarreia, tremores e insônia).

Pacientes dependentes de opioides ou com tendência ao abuso desses fármacos: SENSITRAM® apresenta baixo potencial de dependência, mas uso em longo prazo pode desenvolver tolerância e dependência física ou psíquica. Pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos só devem utilizar SENSITRAM® por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa. SENSITRAM® não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opioides. Embora o tramadol seja um agonista opioide, não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina.

Alterações abdominais agudas: o uso de SENSITRAM® pode complicar o quadro clínico de pacientes com alterações abdominais agudas.

Dependentes de opioides ou de álcool: o uso deste medicamento aumenta o risco de suicídio em pacientes dependentes de opioides ou álcool.

História de reação anafilatoide à codeína ou a outros opioides: reações graves e raramente fatais foram registradas após a primeira dose. Outras reações alérgicas relatadas foram prurido, urticária, broncoespasmo, angioedema, necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson.

Epilepsia, história ou risco de convulsões (trauma de crânio, distúrbios metabólicos, infecções do SNC): aumento do risco de convulsões.

Pacientes com 75 anos ou mais: maior razão de efeitos adversos quando comparados a pacientes com 65 anos de idade.

Aumento da pressão intracraniana ou trauma de crânio: o uso de tramadol pode provocar retenção exagerada de dióxido de carbono, elevação secundária da pressão intracraniana e miose, que pode obscurecer uma patologia intracraniana.

Pacientes pediátricos: o uso não é recomendado.

Alteração hepática grave: a apresentação de liberação lenta (como SENSITRAM®) não deve ser utilizada, pela pouca possibilidade de flexibilização de dose.

Alteração renal grave: a apresentação de liberação lenta (como SENSITRAM®) não deve ser utilizada, pela pouca possibilidade de flexibilização de dose.

Risco de depressão respiratória: recomendada cautela. Altas doses de tramadol com medicações anestésicas ou álcool podem resultar em depressão respiratória.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas: pacientes em tratamento com SENSITRAM® 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.

Ideação suicida, distúrbios emocionais, aumento do risco de suicídio: muitos relatos de mortes relacionados ao tramadol ocorreram em pacientes com história prévia de distúrbios emocionais, ideação ou tentativa suicidas; bem como histórico de abuso de tranquilizantes, álcool, e outros fármacos ativos no SNC. Algumas mortes ocorreram como consequência da ingestão acidental de quantidades excessivas de tramadol isolado ou em combinação com outros fármacos. Pacientes utilizando tramadol devem ser advertidos a não excederem a dose recomendada pelo médico.

SENSITRAM® (50 mg) contém lactose em sua composição. Portanto, pacientes com o problema hereditário raro de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose-galactose devem consultar o médico antes de iniciar o tratamento.

Uso concomitante com outras substâncias

Depressores do SNC (álcool, agentes anestésicos, narcóticos, fenotiazinas, tranquilizantes ou hipnóticos sedativos, relaxantes musculares, tranquilizantes ou drogas ilícitas): aumentam o risco de efeito aditivo sobre o SNC e depressão respiratória.

Tranquilizantes ou antidepressivos: risco aumentado de suicídio.

Fármacos que reduzem o limiar convulsivo (inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, opioides, inibidores do tipo IMAO, neurolépticos): risco aumentado de convulsões.

naloxona como antagonista no quadro de superdosagem com tramadol: risco aumentado de convulsões.

Dose recomendada excedida isolada ou em combinação com depressores do SNC: aumento do risco de convulsões e risco de morte uma hora após a administração.

Comportamento de busca pelo medicamento

Podem ocorrer quando da descontinuação abrupta do tratamento com tramadol: ansiedade, sudorese, rigidez, dor, náusea, tremores, diarreia, sintomas respiratórios superiores, piloereção e raramente alucinações. Experiências clínicas sugerem que os sintomas de retirada podem ser reduzidos pela diminuição gradual de SENSITRAM®.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **C**

Estudos em animais revelaram que o tramadol em doses muito altas afeta o desenvolvimento dos órgãos, a ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. Não foram observados efeitos teratogênicos. O tramadol atravessa a barreira placentária. Como não existem estudos sobre a segurança do uso de tramadol em mulheres grávidas, SENSITRAM® 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.

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

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

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

Não foi observado efeito carcinogênico do tramadol em camundongos heterozigotos p53 (+/-) após doses orais de até 150 mg/kg/d (aproximadamente o dobro da dose humana diária máxima de 400 mg/d para um adulto de 60 kg, baseado na conversão da superfície corpórea) durante 26 semanas e em ratos após doses orais até 75 mg/kg/d para machos e 100 mg/kg/d para fêmeas (aproximadamente o dobro da dose humana diária máxima) durante dois anos. No entanto, a redução excessiva do ganho de peso corporal observada no estudo com ratos poderia ter reduzido sua sensibilidade para algum efeito carcinogênico potencial do fármaco. O tramadol não foi mutagênico nos seguintes ensaios: teste de mutação reversa bacteriana com *Salmonella* e *E. coli*; teste de linfoma em camundongos (na ausência de ativação metabólica); e teste de micronúcleos da medula óssea em camundongos. Os resultados mutagênicos ocorreram na presença de ativação metabólica no teste de linfoma em ratos. De uma maneira geral, a evidência desses testes indica que o tramadol não representa risco genotóxico em humanos. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade para o tramadol em doses orais até 50 mg/kg/d em ratos machos e fêmeas (aproximadamente equivalente à dose humana máxima diária).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

IMAO: essa coadministração não é indicada. Foram observadas interações medicamentosas sérias com IMAOs, com repercussão sobre o SNC, função respiratória e cardiovascular quando houve pré-medicação de IMAOs nos últimos 14 dias antes do uso do opioide petidina. As mesmas interações não podem ser descartadas durante o tratamento com tramadol.

Depressores do SNC: a coadministração com outros fármacos depressores do SNC, incluindo álcool, pode potencializar os efeitos no SNC.

carbamazepina: a coadministração prévia ou simultânea de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e a duração da ação do tramadol. Como a carbamazepina aumenta o metabolismo do tramadol e devido ao risco de convulsão associado ao tramadol, não é recomendada essa coadministração.

Agonistas/antagonistas de receptores de morfina: não é recomendada a combinação de agonistas/antagonistas de receptores de morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina, por exemplo) e tramadol, pois o efeito analgésico de um agonista puro pode ser teoricamente reduzido nessas circunstâncias.

Antidepressivos e neurolépticos: o tramadol pode induzir a convulsões e aumentar o potencial dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos e outros fármacos que diminuem o limiar para crises convulsivas. Ocorreram casos isolados de síndrome serotoninérgica com relação temporal ao uso terapêutico de tramadol em combinação com outros medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou IMAOs. Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem se manifestar como 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.

varfarina e digoxina: o tratamento com tramadol concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) deve ser cuidadosamente monitorado devido a relatos de aumento no tempo de protrombina e equimoses em alguns pacientes. A avaliação pós-comercialização do tramadol revelou raros registros de toxicidade pela digoxina.

cetoconazol e eritromicina: outros fármacos inibidores do CYP3A4, como cetoconazol e 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 e alterações de exames laboratoriais").

quinidina: o uso de quinidina associada ao tramadol de liberação lenta resulta em aumento de 50%-60% na exposição ao tramadol e redução de 50%-60% na exposição ao metabólito M1. As consequências clínicas dessa interação não são conhecidas.

cimetidina: os resultados dos estudos farmacocinéticos demonstraram, até o momento, que, com a administração prévia ou concomitante de cimetidina (inibidor enzimático), não foi comum a ocorrência de interações clinicamente relevantes.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

As reações adversas mais comumente relatadas foram náusea e tontura, ambas ocorrendo em mais de 10% dos pacientes. Sudorese, tonturas, náuseas, vômitos, secura da boca e queda da pressão arterial surgem principalmente quando o paciente realiza esforço físico. Doses acima das recomendadas podem levar à depressão respiratória.

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,01\%$).

Sistema cardiovascular

Incomuns: palpitação, taquicardia, hipotensão ortostática, colapso cardiovascular¹.

Raras: bradicardia, hipertensão.

SNC/periférico

Muito comum: tontura.

Comuns: dor de cabeça, confusão.

Raras: parestesia, tremor, depressão respiratória, crises epiléticas^{2,3}.

Sistema psiquiátrico⁴

Incomuns: ansiedade, depressão.

Raras: alucinações, confusão, distúrbios do sono e pesadelos.

Sistema respiratório⁵

Incomuns: tosse, sibilância, congestão nasal, dispneia.

Visão

Incomum: visão turva.

Sistema gastrointestinal

Muito comum: náusea.

Comuns: vômito, constipação, boca seca, dor abdominal, dispepsia.

Incomuns: flatulência, apendicite, pancreatite, distensão abdominal.

Rara: alterações no apetite.

Pele/apêndices

Comum: transpiração.

Incomuns: reações dérmicas: prurido, *rash*, urticária.

Sistema musculoesquelético

Incomuns: artralgia, dor lombar.

Rara: fraqueza motora.

Sistema hepático / biliar⁶

Incomuns: aumento da alanina-aminotransferase e aspartato-aminotransferase, colelitíase, colecistite.

Sistema urinário

Raras: distúrbios de micção: dificuldade na passagem e retenção urinária, hematúria, disúria.

Outros⁸

Comuns: sensação de calor, letargia.

Incomuns: mal-estar, síndrome de abstinência⁷

Raras: reações alérgicas: dispneia, broncoespasmo, roncos, edema angioneurótico, anafilaxia.

1. Esses efeitos adversos podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes fisicamente estressados.
2. Se as doses recomendadas forem consideravelmente excedidas e outras substâncias depressoras do SNC administradas concomitantemente (vide "Interações medicamentosas"), poderá ocorrer depressão respiratória.
3. Crises epiléticas 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 "Precauções e advertências" e "Interações medicamentosas").
4. As reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de tramadol, variando individualmente em intensidade e natureza (personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração do humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por exemplo comportamento de decisão, problemas de percepção). Pode ocorrer dependência.
5. Foi relatada piora de asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.
6. Em casos isolados, foram relatados aumentos nos valores das enzimas hepáticas em associação temporal ao uso terapêutico do tramadol e alteração em testes de função hepática.
7. Podem ocorrer sintomas de abstinência similares aos de retirada de opioides, tais como: agitação, ansiedade, nervosismo, distúrbios do sono, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais.
8. Outros sintomas relatados (raros) após descontinuação do tramadol: ataque de pânico, ansiedade grave, alucinação, parestesia, zumbido e outros sintomas incomuns do SNC.

POSOLOGIA

A posologia deve ser individualizada para obtenção de ótimo efeito e ajustada conforme a intensidade da dor e a sensibilidade individual do paciente. O esquema posológico recomendado serve como regra geral, devendo ser selecionada a menor dose analgésica eficaz.

Em geral, recomenda-se um comprimido de 50 mg a cada 12 horas para dores de menor intensidade; e um comprimido de 100 mg a cada 12 horas para dores mais intensas. A dose deve ser ajustada, a critério médico, conforme resposta do paciente. A dose máxima diária recomendada é de 400 mg.

Duração do tratamento: o tratamento com SENSITRAM® deve ser efetuado apenas pelo período de tempo necessário. No caso de tratamento prolongado, em função da natureza e gravidade da doença, a dosagem e duração devem ser estabelecidas cuidadosamente sob monitoramento regular; e, se necessário, com algumas interrupções (pausas) na administração do fármaco.

Esquecimento de dose (dose omitida): no caso de esquecimento de uma dose, orientar o paciente a tomar assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, a dose esquecida deve ser desprezada e deve-se voltar ao esquema normal. Não devem ser tomadas duas doses ao mesmo tempo.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de riscos

Uso pediátrico: ainda não estão estabelecidas a segurança e a eficácia do uso do tramadol em pacientes com menos de 18 anos de idade, não sendo recomendado seu uso em crianças.

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

Uso em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática: na dor aguda, SENSITRAM® é administrado apenas uma vez ou em pequeno número de vezes, não sendo necessário o ajuste de dose. SENSITRAM® não deve ser administrado em pacientes com insuficiência renal ou hepática grave. Em casos menos graves, deve-se considerar o prolongamento dos intervalos entre as doses. A remoção por hemodiálise é reportada como muito baixa.

SUPERDOSAGEM

Sendo o tramadol um agonista opiáceo, os sintomas esperados são similares aos dos outros analgésicos de ação central: miose, vômitos, colapso cardiovascular, distúrbios de consciência que podem levar ao coma, convulsões, depressão à parada respiratória.

Tratamento: devem ser empregadas medidas emergenciais gerais para manutenção da abertura do trato respiratório (aspiração), manutenção da respiração e circulação. Nas intoxicações com formulações orais, deve ser realizado esvaziamento gástrico pela indução de vômito (paciente consciente) ou lavagem gástrica. O antídoto no caso de depressão respiratória é a naloxona. Em experimentos animais, a naloxona não apresentou efetividade no caso de convulsões, sendo recomendada a administração endovenosa de diazepam. O tramadol é pouco eliminado do soro por diálise, não sendo apropriado o tratamento de intoxicação aguda apenas por hemodiálise ou hemofiltração.

PACIENTES IDOSOS

Na dor aguda, SENSITRAM® deve ser administrado apenas uma vez ou em pequeno número de vezes, não sendo necessário ajuste de dose. Na dor crônica, normalmente não é necessário ajuste da dosagem em pacientes idosos (até 75 anos) sem manifestação clínica hepática ou insuficiência renal. Nos pacientes idosos (acima de 75 anos), a

eliminação pode ser prolongada, portanto, se necessário, o intervalo da dose deve ser aumentado conforme as necessidades do paciente.

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

MS nº 1.0033.0058

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 - São Paulo - SP

CNPJ 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 Embu - SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br



Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.