

cloridrato de tramadol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Capítulo duas Streng

Embalagens contendo 10x 50 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém50mg

Excipientes: celulose microcristalina, amido glicólico de sódio, dióxido de silício e

estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é indicado para tratamento da dor de intensidade moderada a grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

O tramadol foi administrado em dose única oral de 50, 75 e 100mg 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 75mg de tramadol. A dose de 100mg de tramadol tende a promover analgesia superior à de 100mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 60mg de ácido acetilsalicílico com 60mg de sulfato 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 250mg de tramadol em doses divididas, foram gradualmente comparadas a cinco doses diárias de 100mg de paracetamol com 30mg de sulfato de codeína, a cinco doses diárias de 125mg de ácido acetilsalicílico com 30mg de sulfato de codeína, ou a duas ou três doses diárias de 100mg de paracetamol com 5mg de cloridrato de codeína.

População pediátrica
Um total de 379 pacientes pediátricos na faixa etária de 1 a 17 anos, incluindo 320 indivíduos com menos de 5 anos, foram tratados com tramadol administrado por via enteral ou parenteral e foram avaliados de eficácia em estudos clínicos primariamente pelo equívoco da dor. Destes 379 indivíduos, 209 indivíduos participaram em ensaios randomizados, duplo-cegos 40 em um ensaio não controlado duplo-cego, 80 em

recuperação pós-operatória e calvô da dor.

Resultados: Administração intravenosa de tramadol (1mg/kg de peso corporal, administrado equiptamente à dose de pediatra - ou 2mg/kg de peso corporal - duas vezes mais potentes que a dose de pediatra) tem um efeito significativamente mais pronunciado no sistema respiratório do que a pediatra média de dose de 1mg/kg de peso corporal.

Publicado em: Hershberg and Riddle, 1998.

Ensaio clínico: WSAAL-TRA-PCT-1

Resultados: Estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, para comparar a eficácia analgésica e a segurança de tramadol e da morfina análos via intravenosa no tratamento da dor pós-operatória em crianças.

Número de pacientes: N=150; N=104.

Idade: 2-8 anos

Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 1-2mg/kg dose única

Controle: morfina 1-2 mg/kg i.v.

Objetivo Primário: Avaliar a eficácia analgésica e tolerabilidade do tramadol e morfina administrada via intravenosa para o tratamento da dor pós-operatória após cirurgia abdominal em pediátricos em crianças.

Resultados: Os resultados mostram que tramadol e morfina demonstraram ser analgésicos eficazes e seguros na dor pós-operatória em crianças. Ao utilizar a Escala Objetiva da Dor, uma hora após o bolus inicial de medicação do estudo, 93,5% dos

pacientes tratados com morfina e 77,6% dos pacientes tratados com tramadol responderam ao tratamento.

O estudo mostrou que a dose inicial ótima do bolus para crianças deve ser superior a 1mg de tramadol por kg de peso corporal. O peso corporal ajustado ao consumo total de tramadol versus morfina foi de 10,9 : 1. Como a duração média do medicamento em questão foi pré-definida neste estudo, a razão eficiente de dosagem equianalgésica para tramadol e morfina podem ser ligeiramente mais. Além disso, o estudo demonstrou que tramadol proporcionou alívio adequado da dor nas crianças que de muito ao pouco metobolizaram.

Publicado em: Haber et al., 2002.

Ensaio clínico: FTRN-408

Resultados: Estudo controlado, duplo-cego com dois grupos paralelos, investiga a eficácia e segurança da sulfidina em comparação com tramadol na dor pós-operatória após a cirurgia ortopédica.

Número de pacientes: N=60; N=30

Idade: 1-16 anos

Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 0,75-1 mg/kg; máximo 6 doses/24h

Controle: sulfidina 1M.

Objetivo Primário: Avaliar a intensidade da dor e o padrão do sono.

Resultados: A intensidade da dor e o padrão do sono mostraram mudanças significativas nos valores médios durante as primeiras horas após a injeção. Enquanto a intensidade da dor não diferiu entre os grupos de tratamento, o padrão do sono do grupo de sulfidina foi significativamente diferente do grupo paralelo 2 horas após a injeção havia mais pacientes adormecidos no grupo tratado com sulfidina. A eficácia clínica (tolerância) foi consistentemente bioequivalente em 80% (78%) dos pacientes (não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento).

Controle: Placebo; i.v. ou parenteral

Objetivo Primário: Determinação da propensão de tramadol para induzir depressão respiratória em relação à pediatra e a placebo (zero fisiológico normal) + observação de

Dose: Duplo-cego, não-controlado, investigação clínica do efeito e segurança do

tramadol em administração pediátrica pós-operatória.

Número de pacientes: N=40; N=40

Idade: 2-7 anos

Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 1mg/kg; 2mg/kg, dose única + rejeição se necessário (máx 6h)

Controle: N/A

Objetivo Primário: Estudo para determinar a dose relacionada ao peso para tramadol em eficácia analgésica e a segurança de tramadol e da morfina análos via intravenosa no tratamento da dor pós-operatória em crianças.

Número de pacientes: N=150; N=104.

Idade: 2-8 anos

Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 1-2mg/kg dose única

Controle: morfina 1-2 mg/kg i.v.

Objetivo Primário: Avaliar a eficácia analgésica e tolerabilidade do tramadol e morfina administrada via intravenosa para o tratamento da dor pós-operatória após cirurgia abdominal em pediátricos em crianças.

Resultados: Os resultados mostram que tramadol e morfina demonstraram ser analgésicos eficazes e seguros na dor pós-operatória em crianças. Ao utilizar a Escala Objetiva da Dor, uma hora após o bolus inicial de medicação do estudo, 93,5% dos

pacientes tratados com morfina e 77,6% dos pacientes tratados com tramadol responderam ao tratamento.

O estudo mostrou que a dose inicial ótima do bolus para crianças deve ser superior a 1mg de tramadol por kg de peso corporal. O peso corporal ajustado ao consumo total de tramadol versus morfina foi de 10,9 : 1. Como a duração média do medicamento em questão foi pré-definida neste estudo, a razão eficiente de dosagem equianalgésica para tramadol e morfina podem ser ligeiramente mais. Além disso, o estudo demonstrou que tramadol proporcionou alívio adequado da dor nas crianças que de muito ao pouco metobolizaram.

Publicado em: Haber et al., 2002.

Ensaio clínico: FTRN-408

Resultados: Estudo controlado, duplo-cego com dois grupos paralelos, investiga a eficácia e segurança da sulfidina em comparação com tramadol na dor pós-operatória após a cirurgia ortopédica.

Número de pacientes: N=60; N=30

Idade: 1-16 anos

Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 0,75-1 mg/kg; máximo 6 doses/24h

Controle: sulfidina 1M.

Objetivo Primário: Avaliar a intensidade da dor e o padrão do sono.

Resultados: A intensidade da dor e o padrão do sono mostraram mudanças significativas nos valores médios durante as primeiras horas após a injeção. Enquanto a intensidade da dor não diferiu entre os grupos de tratamento, o padrão do sono do grupo de sulfidina foi significativamente diferente do grupo paralelo 2 horas após a injeção havia mais pacientes adormecidos no grupo tratado com sulfidina. A eficácia clínica (tolerância) foi consistentemente bioequivalente em 80% (78%) dos pacientes (não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento).

Controle: Placebo; i.v. ou parenteral

Objetivo Primário: Determinação da propensão de tramadol para induzir depressão respiratória em relação à pediatra e a placebo (zero fisiológico normal) + observação de

Idade: 1-14 anos

Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 0,89 - 2,00mg/kg (até 5 doses, 1 indivíduo com 8 doses)

Idade: 2-7 anos

Controle: N/A

Objetivo Primário: Avaliar a eficácia analgésica através da escala verbal da dor (VES) e a segurança de tramadol.

Resultados: O alívio da dor foi avaliado como "muito bom" ou "bom" em 46 pacientes (53,0%) no controle da dor pós-operatória em 7 avaliações durante 6 horas após a primeira administração da dor pós-operatória em crianças.

O alívio da dor foi avaliado como "bom" em 7 pacientes (12,7%) em uma das sete avaliações. Em um paciente (1,8%) o alívio da dor foi avaliado como "bom" 30 e 60 minutos depois da primeira administração de tramadol e em 1 paciente o alívio da dor foi avaliado como "bom" 4 horas depois da primeira administração de tramadol e como "muito bom" depois de 4 horas.

Publicado em: N/A

Número de pacientes: N=113; N=113

Idade: 1-16 anos

Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 1mg/kg; 2mg/kg, dose única

Controle: N/A

Objetivo Primário: Segurar a eficácia analgésica de comprimidos de tramadol HCL 50mg (administrados em doses únicas oral de 1mg/kg ou 2mg/kg) em 81 crianças e adolescentes de 7 a 16 anos com dor pós-cirúrgica que estavam prontas para a transição da analgesia com morfina para analgesia oral.

Resultados: O grupo de 2mg/kg exigiu aproximadamente metade da analgesia de resgate do que o grupo de 1mg/kg (P=0,005). Tramadol de 1 ou 2mg/kg com dose única demonstrou um efeito de variação da dose quando cada grupo teve acesso imediato a analgesia de resgate nesse população de crianças de 7 a 16 anos de idade. O tramadol pareceu ser eficaz e bem tolerado nessa população pediátrica.

Publicado em: Finkel et al., 2002.

Ensaio clínico: WSAAL-TRA-AS-95

Resultados: Estudo clínico randomizado e aberto para comparar a eficácia e segurança de tramadol 2mg/kg em relação à pediatra 1mg/kg e a sulfidina 0,1mg/kg em crianças com dor pós-operatória após cirurgia abdominal inferior.

Número de pacientes: N=75; N=25

Idade: 2-12 anos

Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 2mg/kg (doses repetidas até 1mg/kg por dia)

Controle: N/A

Objetivo Primário: Determinar a eficácia analgésica através da escala verbal da dor da escala visual analógica e relacionado a dor (VES-VAS) e segurança de tramadol.

Resultados: O tramadol é seguro e efetivo no tratamento da dor pós-operatória em crianças.

A farmacocinética de cloridrato de tramadol comprimidos e solução oral são significativamente diferentes devido a cloridrato de tramadol comprimidos com respecto à extensão da biodisponibilidade como medida pela AUC. Há uma diferença de 40% na C_{max} entre cloridrato de tramadol comprimidos e cloridrato de tramadol comprimidos. O tempo para atingir a C_{max} foi de 1 hora para cloridrato de tramadol solução oral, 1,5 hora para cloridrato de tramadol comprimidos e 2,2 horas para cloridrato de tramadol comprimidos.

Referências Bibliográficas
Shannon. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Tramadol, Petidine and Nalbuphine in Children with Postoperative Pain. 1992.

Schoenberg and Redcliff. The respiratory effect of tramadol in children under halothane anesthesia. 1998.

dose aplicada respectivamente.

A análise das isotermais CYP3A4 e CYP2D6 envolvidas na biotransformação de tramadol pode afetar a concepção farmacológica de tramadol e seus metabólitos ativos. Além disso, 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. A meia-vida de eliminação (t_{1/2}) é de aproximadamente 6 horas, independentemente do modo de administração.

Em pacientes com menos de 75 anos de idade, seu período para um fárm de aproximadamente 1,4.

Em pacientes com cirrose hepática, os níveis-vértice de eliminação são de 11,3 ± 4,0h (tramadol) e 18,5 ± 9,4h (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3h e 30h, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (clareance de creatinina < 5 ml/minuto), os valores foram 11 ± 3,2h e 16,9 ± 3h, em um caso extremo 19,5h e 43,2h, respectivamente.

Em humanos, o tramadol é metabolizado principalmente por N - O-desmetilação e conjugação dose dependente da O-desmetilação com ácido glicarético. Somente O-desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os casos metabólicos.

Até o momento, não metobolitos foram detectados na urina. Experimentos em animais demonstram que O-desmetiltramadol é 2,4 vezes mais potente do que o fármaco inalterado.

A meia-vida t_{1/2} (6 voluntários saudáveis) é de 7,9h (5,4 - 9,4h), bastante similar à meia-vida de 6.

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 100-300ng/mL é usualmente eficaz.

População pediátrica
Uma visão geral dos ensaios farmacocinéticos em pacientes pediátricos realizados no desenvolvimento de tramadol é fornecida na Tabela 1.

A farmacocinética do tramadol e O-desmetiltramadol após administração oral de dose única e de doses múltiplas a indivíduos com idades entre 7 e 16 anos revelou-se semelhante à dos adultos (vide Tabela 2).

A farmacocinética de tramadol e O-desmetiltramadol após administração intravenosa de dose única a indivíduos com idades entre 1 ano e 8 anos foi geralmente semelhante à dos adultos quando ajustada a dose pelo peso corporal, com uma maior variabilidade entre indivíduos na população pediátrica e na adulta (Tabela 2).

Recomenda-se o uso de uma dosagem relacionada com o peso corporal para a administração de tramadol na faixa etária de 1 a 12 anos (vide Seção 5.2. Posologia e modo de usar).

Em crianças com menos de 1 ano de idade, a farmacocinética do tramadol e O-desmetiltramadol foi investigada, mas não foi totalmente caracterizada. Informações de estudos que incluem uma faixa etária indicam que a taxa de formação de O-desmetiltramadol via CYP2D6 aumenta continuamente em neonatos. Supõe-se que os níveis aditivos da atividade do CYP2D6 aumentam progressivamente ao longo da vida. Além disso, a taxa de glicorradiação intestinal e função renal podem resultar em lenta eliminação e acúmulo de O-desmetiltramadol em crianças com menos de 1 ano de idade. A administração de tramadol a crianças menores de 1 ano não é indicada.

Tabela 1: Estudos clínicos realizados no desenvolvimento com resultados farmacocinéticos para tramadol em populações pediátricas

Fonte	Idade	Dose e via de administração de cloridrato de tramadol	Número de indivíduos	Regime e duração
WSAAL-TRA-PCT-1	2-8 anos	1-2 mg/kg i.v.	104	Dose única*
TRAM-PEDS-001	7-16 anos	1-2 mg/kg p.o.	38	Dose única
TRAM-PEDS-005	7-16 anos	1-2 mg/kg p.o.	179	4 vezes ao dia (a cada 6h), 3 dias*

i.v. = intravenoso.

p.o. = oral.

*Análises de sangue.

*Número de sangue disponível para análise farmacocinética.

*Emissão de múltiplas doses sem perfil completo de tempo de concentração sérica.

Tabela 2: Clearance e meia-vida de tramadol e O-desmetiltramadol em indivíduos pediátricos e adultos após administração oral em intravenoso

Administração*	7-11 anos		12-16 anos		Adultos	
	Meia-vida (SD)	Meia-vida (SD)	Meia-vida (SD)	Meia-vida (SD)	Meia-vida (SD)	Meia-vida (SD)
Tramadol						
CYP3A4	16,66 (1,48)	14,20 (1,40)	14,10 (1,75)	2,62 (2,02)	7,90 (6,32)	10,32 (6,32)
t _{1/2} (h)	5,07 (0,71)	4,41 (0,69)	4,47 (0,73)	5,35 (1,01)	5,30 (0,49)	4,05 (0,49)
O-desmetiltramadol						
CYP2D6	45,5 (14,5)	62,3 (24,1)	38,0 (14,6)	39,4 (22,0)	NA	NA
t _{1/2} (h)	14,47 (1,35)	15,20 (1,50)	15,90 (1,99)	9,51 (1,99)	NA	NA

Administração intravenosa

Adultos Média (SD) (N=10)

Tramadol

C_{max} (mg/kg)

t_{1/2} (h)

O-desmetiltramadol

t_{1/2} (h)

