



**Novotram
(cloridrato de tramadol)**

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Solução gotas

100mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Novotram
cloridrato de tramadol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**APRESENTAÇÃO**

Solução gotas.

Embalagem contendo 1 frasco com 10mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL* da solução gotas contém:

cloridrato de tramadol (equivalente a 87,84mg de tramadol)100mg

veículo q.s.p.....1mL

(glicerol, propilenoglicol, sacarina sódica, ciclamato de sódio, sorbato de potássio, essência de menta, hidroxiestearato de macrogol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água).

*Cada mL corresponde a 40 gotas.

Cada gota da solução gotas contém 2,5mg de cloridrato de tramadol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Novotram (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 e 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 60mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650mg de ácido acetilsalicílico com 60mg de fosfato de codeína.

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

População pediátrica

Um total de 579 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 forneceram dados de eficácia em ensaios clínicos patrocinados pelos originadores do tramadol. Destes 579 indivíduos, 209 indivíduos participaram em ensaios randomizados duplo-cegos, 40 em um ensaio não controlado duplo-cego, 80 em um ensaio não controlado, duplo-cego, randomizado, dose única, multicêntrico, 25 em um ensaio aberto randomizado, 65 em um estudo aberto multicêntrico, 40 em um estudo aberto, multidose, multicêntrico, não comparativo e 7 em uma avaliação aberta. As indicações para o tratamento da dor foram dor após cirurgia (frequentemente abdominal) em pelo menos 370 indivíduos, dor após extrações dentárias cirúrgicas em 31 indivíduos, dor devido a fraturas, queimaduras e outros traumas em até 65 indivíduos e condições dolorosas propensas a requerer tratamento analgésico por pelo menos 7 dias em 113 indivíduos.

Em doses únicas de até 2 mg/kg ou doses múltiplas de até 8 mg/kg por dia (ou 400 mg por dia seja qual for a menor), a eficácia do tramadol foi superior ao placebo e superior ou igual a nalbufina, petidina ou dose baixa de morfina. Investigadores independentes inscreveram mais de 1400 indivíduos na faixa etária de neonatos a 17 anos em ensaios com tramadol em dose única ou em dose múltipla. Mais de 500 indivíduos receberam doses múltiplas de tramadol, principalmente na faixa de dose de 1 mg/kg a 2 mg/kg. Estes ensaios confirmaram a eficácia do tramadol sem sinais de que a eficácia pode diminuir ao longo do tempo nesta população de pacientes.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA-02-27:

Desenho: Um estudo clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo para investigar a segurança e eficácia do tramadol gotas e midazolam em crianças submetidas à extração dentária sob anestesia geral.

Número de pacientes: N=60 e NT=31

Idade: 3-8 anos

Dose de cloridrato de tramadol: Tramadol 1,5 mg/kg dose única

Via de administração: Oral Controles: Solução em gotas de placebo administrada por via oral junto ao midazolam 0.5 mg/kg de peso corporal como pré-medicação.

Objetivo primário: Investigar a eficácia e segurança do tramadol quando adicionado ao midazolam para analgesia pós-operatória em crianças submetidas a extração dentária sob anestesia geral.

Resultado: Este estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e centro único investigou a eficácia analgésica pós-operatória de tramadol em gotas quando administrado em conjunto ao midazolam pré-operatório em crianças submetidas à cirurgia dentária significativa. Com base em ambos, analgesia satisfatória e nenhuma necessidade de medicação de resgate nas duas primeiras horas de pós operatório, tramadol foi significativamente superior ao placebo. É importante ressaltar que a analgesia foi obtida sem qualquer efeito na saturação de oxigênio da hemoglobina, e ambos os regimes foram igualmente bem

tolerados. Assim, tramadol adicionado ao midazolam é seguro e eficaz em crianças submetidas a cirurgia de extração dentária extensiva.

Publicado em: Roelofse and Payne, 1999.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA-01-27:

Desenho: Os efeitos respiratórios do tramadol em crianças sob anestesia com halotano – Uma comparação duplo-cega, controlada por placebo com petidina.

Número de pacientes: N=88 e NT=44

Idade: 1-10 anos

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

Via de administração: I.V.

Controles: Placebo i.v. ou petidina

Objetivo Primário: Determinação da propensão de tramadol para induzir depressão respiratória em relação à petidina e ao placebo (soro fisiológico normal) + Observação de recuperação pós-operatória e alívio da dor.

Resultados: Administração intravenosa de tramadol (1 mg/kg de peso corporal analgesicamente equipotente à dose de petidina – ou 2 mg/kg de peso corporal- duas vezes mais potente que a dose de petidina) tem um efeito significativamente menos pronunciado no sistema respiratório do que a petidina numa dose de 1 mg/kg de peso corporal. **Publicado em:** Boesenberg and Ratcliffe, 1998.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA-PCP-1 **Desenho:** Estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, para comparar a eficácia analgésica e a segurança do tramadol e da morfina ambos via intravenosa no tratamento da dor pós-operatória em crianças.

Número de pacientes: N=150 e NT=104

Idade: 2-8 anos

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

Via de administração: I.V.

Controle: Morfina 0,1-0,2 mg/kg i.v.

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

Resultados: Os resultados mostraram 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 77,9% 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 dosagem máxima do medicamento em questão foi pré-definida neste estudo, a razão referente às dosagens equianalgésicas para tramadol e morfina podem ser ligeiramente maior. Além disso, o estudo demonstrou que tramadol proporcionou alívio adequado da dor nas crianças que são muito ou pouco metabolizadoras.

Publicado em: Habre et al., 2002.

Ensaio clínico: 078N3-404

Desenho: Estudo centro único, duplo-cego com dois grupos paralelos, investiga a eficácia e segurança da nalbufina em comparação com tramadol na dor pós-operatória após a cirurgia em crianças.

Número de pacientes: N=60 e NT=30

Idade: 1-10 anos

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

Via de administração: I.M.

Controle : Nalbufina I.M.

Objetivo primário: Avaliar intensidade da dor e padrão do sono.

Resultados: A intensidade da dor e 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 da nalbufina foi significantemente diferente do grupo paralelo: 2 horas após a injeção havia mais pacientes adormecidos no grupo tratado com nalbufina. A eficácia clínica (tolerância) foi considerada boa/excelente em 80% (78%) dos pacientes (não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento).

Publicado em: Schaeffer, et al., 1986.

Ensaio clínico:FO-BM-210:

Desenho: Duplo-cego, não-controlado, investigação clínica do efeito e segurança do tramadol em administração pediátrica pós-operatória.

Número de pacientes: N=40 e NT=40

Idade: 2-7 anos

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

Via de administração: I.V.

Controle: Não

Objetivo Primário: Estudo para determinar a dose relacionada ao peso para tramadol em faixa etária definida (2-7 anos).

Resultados: A dose intravenosa do tramadol HCL de 2 mg/kg forneceu eficácia analgésica superior em comparação à dose de 1 mg/kg.

Publicado em: Schaeffer et al., 1989.

Ensaio clínico: TRAM-PEDS-005

Desenho: Estudo duplo-cego, randomizado, dose-única, multicêntrico, não-controlado.

Número de pacientes: N=80 e NT=80

Idade: 7-16 anos

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

Via de administração: Oral

Controle: Não

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

Resultados: O grupo de 2 mg/kg exigiu aproximadamente metade da analgesia de resgate do que o grupo de 1 mg/kg ($P = 0,006$). Tramadol de 1 ou 2 mg/kg como dose oral única demonstrou um efeito de variação da dose quando cada grupo teve acesso irrestrito a analgesia de resgate nessa população de crianças de 7 a 16 anos de idade. Tramadol parece ser eficaz e bem tolerada nessa população pediátrica.

Publicada em: Finkel et al., 2002.

Ensaio clínico: FO-BM-253:

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

Número de pacientes: N=75 e NT=25

Idade: 2-12 anos

Dose de cloridrato de tramadol: Tramadol 2 mg/kg (doses repetidas até 4 mg/kg)

Via de administração: I.M.

Controle: Petidina e nalbufina

Objetivo Primário: Determinação da porcentagem de pacientes sem dor ou com dor leve através da escala verbal da dor (VRS) 60 minutos após o início do tratamento analgésico.

Resultados: Todos os 75 pacientes responderam e apresentaram leve ou nenhuma dor 60 minutos depois de começar o tratamento analgésico. Tramadol 2 mg/kg parece ser um analgésico eficaz e bem tolerado em crianças com dor pós-operatória.

Publicado em: Barsoum, 1995.

Ensaio clínico: FO-BM-274

Desenho: Estudo aberto, multicêntrico sobre a eficácia e segurança do cloridrato de tramadol no manejo da dor pós-operatória e outras condições de dor aguda em crianças (queimaduras, fraturas, trauma).

Número de pacientes: N=65 e NT=65

Idade: 1-14 anos

Dose de cloridrato de tramadol: Tramadol 0,89 - 2,08 mg/kg (até 5 doses, 1 indivíduo com 8 doses)

Via de administração: I.V.

Controle: Não

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

Resultados: O alívio da dor foi avaliado como “muito bom” ou “bom” em 46 pacientes (83,6%) no controle da dor pós-operatória em 7 avaliações durante 6 horas após a primeira aplicação de tramadol. O alívio da dor foi avaliado como “fraco” em 7 pacientes (12,7%) para uma das sete avaliações. Em um

paciente (1,8%) o alívio da dor foi avaliado como “fraco” 30 e 60 minutos depois da primeira administração de tramadol e em 1 paciente o alívio da dor foi avaliado como “fraco” 4 horas depois da primeira administração do tramadol e como “sem efeito” depois de 8 horas.

Publicado em: Não publicado no domínio público.

Ensaio clínico: TRAM-PEDS-008

Desenho: Estudo aberto não controlado.

Número de pacientes: N=113 e NT=113

Idade: 6-16 anos

Dose de cloridrato de tramadol: Tramado 1-2 mg/kg até 30 dias

Via de administração: Oral

Controle: Não

Objetivo Primário: Determinar o perfil de segurança da terapia com tramadol oral para dor com 7 a 30 dias de duração em crianças.

Resultado: Tramadol foi bem tolerado por crianças de 7-16 anos com uma variedade de condições dolorosas por 7- 30 dias de duração. Os eventos adversos foram considerados pelos investigadores de forma geral com gravidade leve ou moderada.

Publicado em: Rose et al., 2003.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA86-04-95:

Desenho: Ensaio clínico aberto, não-comparativo, de dois centros, para determinar a eficácia analgésica e a segurança do tramadol em crianças com dor pós-operatória.

Número de pacientes: N=40 e NT=40

Idade: 5-12 anos

Dose de cloridrato de tramadol: Tramado 2 mg/kg (doses repetidas até 8 mg/kg por dia)

Via de administração: I.V. ou Oral

Controle: Não

Objetivo Primário: Determinar a eficácia analgésica através da escala verbal da dor ou da escala visual analógica relacionada a dor (VRS/VAS) e segurança do tramadol.

Resultados: Tramadol é seguro e efetivo no tratamento da dor pós-operatória em crianças. **Publicado em:** Não publicado no domínio público.

O perfil de segurança de tramadol foi similar em pacientes adultos e pediátricos (idades de 1 à 17 anos). (vide Seção 8. POSOLOGIA MODO DE USAR).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barsoum. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Tramadol, Pethidine and Nalbuphine in Children with Postoperative Pain. 1995 Boesenberg and Ratcliffe. The respiratory effects of tramadol in children under halothane anaesthesia; 1998

Finkel, et al. . An Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Oral Tramadol Hydrochloride Tablets for the Treatment of Postsurgical Pain in Children. 2002

Habre, et al. . Comparison of the analgesic efficacy and safety of tramadol and morphine in postoperative pain in children. 2002

Roelofse and Payne. Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. 1999

Rose, et al. . Oral tramadol for the treatment of pain of 7-30 days' duration in children. 2003

Schaeffer et al. . Investigation of Tramadol for postoperative analgesia in children. 1989

Schaeffer; et al. . Nalbuphine and Tramadol for the Control of Postoperative Pain in Children. 1986

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros opioides. Código ATC: N02 AX02.

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

O tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, as doses analgésicas de tramadol em uma ampla faixa não apresentam efeito depressor sobre o sistema respiratório. Também, a motilidade gastrointestinal é menos afetada. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser leves. Foi relatado que a potência de tramadol é 1/10 a 1/6 da potência da morfina.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intramuscular em humanos, tramadol é rápida e completamente absorvido: o pico médio de concentração sérica (C_{max}) é atingido após 45 minutos, e a biodisponibilidade é quase 100%. Em humanos cerca de 90% de tramadol é absorvido após administração oral (cloridrato de tramadol cápsulas). A meia-vida de absorção é $0,38 \pm 0,18$ h.

Uma comparação das áreas sob as curvas de concentração sérica de tramadol (AUC) após administração oral e I.V. mostra uma biodisponibilidade de $68 \pm 13\%$ para cloridrato de tramadol cápsulas. Comparado com outros analgésicos opioides a biodisponibilidade absoluta de cloridrato de tramadol cápsulas é extremamente alta.

Picos de concentração sérica são atingidos após 2 horas da administração de cloridrato de tramadol cápsulas. Após administração de cloridrato de tramadol comprimidos de liberação prolongada de 100mg o pico de concentração plasmática $C_{max} = 141 \pm 40$ ng/mL é atingido após 4,9 h.

A farmacocinética de cloridrato de tramadol comprimidos e solução gotas, não é significativamente diferente daquela de cloridrato de tramadol cápsulas com respeito à extensão da biodisponibilidade como medida pela AUC. Há uma diferença de 10% na C_{max} entre cloridrato de tramadol cápsulas e cloridrato de tramadol comprimidos. O tempo para atingir a C_{max} foi 1 hora para cloridrato de tramadol solução oral, 1,5 horas para cloridrato de tramadol comprimidos e 2,2 horas para cloridrato de tramadol cápsulas refletindo a rápida absorção das formas líquidas orais.

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

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

O tramadol e seus metabólitos são quase completamente excretados via renal. A excreção urinária cumulativa é 90% da radioatividade total da dose administrada.

A meia-vida de eliminação $t_{1/2}$, β é de aproximadamente 6 horas, independentemente do modo de administração. Em pacientes com mais de 75 anos, pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4. Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vidas de eliminação são de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) e $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetil tramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3h e 36h, respectivamente.

Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina <5 mL/minuto), os valores foram $11 \pm 3,2$ h e $16,9 \pm 3$ h; em um caso extremo 19,5h e 43,2h, respectivamente.

Em humanos, o tramadol é metabolizado principalmente por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glucurônico. Somente o O-desmetil tramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabólitos. Até o momento, onze metabólitos foram detectados na urina. Experimentos em animais demonstraram que O-desmetil tramadol é 2-4 vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida $t_{1/2}$, β (6 voluntários sadios) é de 7,9h (5,4 – 9,6h), bastante similar à meia-vida de tramadol.

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 estudos farmacocinéticos em pacientes pediátricos realizados no desenvolvimento do tramadol é fornecida na Tabela 1. A farmacocinética do tramadol e do 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 do tramadol e do O-desmetiltramadol após a 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 (vide Tabelas 1 e 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 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Em crianças com menos de 1 ano de idade, a farmacocinética do tramadol e do O-desmetiltramadol foi investigada, mas não foi totalmente caracterizada. Informações de estudos que incluem essa faixa etária indicam que a taxa de formação de O-desmetiltramadol via CYP2D6 aumenta continuamente em neonatos. Supõe-se que os níveis adultos da atividade do CYP2D6 sejam atingidos por volta de 1 ano de idade. Além disso, sistemas de glucuronidação imaturos e função renal imatura 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 população pediátrica

Fonte	Idade	Dose e via de administração de cloridrato de tramadol	Número de indivíduos	Regime e duração
WIS-AL-TRA-PCPI	2-8 anos	1-2 mg/kg i.v.	104	Dose única ^a
TRAM-PEDS-001 / TRAM-PEDS-006	7-16 anos	1-2 mg/kg p.o	38	Dose única
TRAM-PEDS-007	8-15 anos	1-2 mg/kg p.o	17 ^b	4 vezes ao dia (a cada 6h), 3 dias ^c .

i.v. = intravenoso

p.o. = oral

a. Amostragem esparsa.

b. Número de sujeitos disponíveis para avaliação farmacocinética.

c. Ensaio de múltiplas doses sem perfis completos de tempo de concentração sérica.

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

Administração oral ^a	7-11 anos Média (SD)		12-16 anos Média (SD)		Adultos Média (SD)	
	Mulher (N=7)	Homem (N=8)	Mulher (N=9)	Homem (N=13)	Mulher (N=10)	Homem (N=8)
<i>Tramadol</i>						
Cl/F/w [mL/min·kg]	10,66 (1,48)	15,37 (4,20)	14,71 (4,10)	12,24 (7,85)	7,93 (2,62)	10,72 (2,04)
t _{1/2} (h)	5,07 (0,71)	4,47 (0,99)	4,87 (0,72)	5,37 (1,31)	5,30 (1,03)	4,92 (0,49)
<i>O-desmetiltramadol</i>						
Cl/F/w [mL/min·kg]	45,5 (14,5)	62,3 (24,3)	38,0 (14,6)	39,4 (22,9)	NA	NA
t _{1/2} (h)	6,45 (1,35)	5,28 (1,50)	5,50 (0,60)	7,51 (1,99)	NA	NA

Administração intravenosa ^b	Adultos Média (SD) (N=18)
<i>Tramadol</i>	
Clot [mL/min·kg]	7,02 (1,61)
t _{1/2} [h]	5,73 (1,11)
<i>O-desmetiltramadol</i>	
t _{1/2} [h]	6,65 (0,99)

^a Fontes para os dados de administração oral: grupo etário 7-11 anos e 12-16 anos TRAM-PEDS001 / TRAM-PEDS-006; adultos TRAMAP PHI 002, valores normalizados pela dose.

^b Fontes para dados de administração intravenosa; adultos FO-PK395. Os dados são ajustados em cada caso para a mesma dose de tramadol 2 mg/kg.

Cl/F/w = clearance oral corrigido pelo peso

Clot = clearance total

NA = não disponível

N = número de sujeitos

SD = desvio padrão

t_{1/2} = meia-vida de eliminação terminal

Dados de Segurança Pré-Clínicos

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Novotram (cloridrato de tramadol) é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a tramadol ou a qualquer componente da fórmula; é também contraindicado nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides e outros psicotrópicos. Novotram é contraindicado a pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias.

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

Novotram não deve ser utilizado para tratamento de abstinência de narcóticos.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano.

Gravidez

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol 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. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato. Novotram é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Novotram deve somente ser usado com cautela nos pacientes sensíveis aos opioides.

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

Novotram apresenta um baixo potencial de dependência. No uso em longo prazo, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psíquica. Em pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, o tratamento com Novotram deve ser realizado somente por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

Novotram não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opioides. Embora o tramadol seja um agonista opioide, tramadol não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Mesmo quando administrado de acordo com as instruções, tramadol pode causar efeitos tais como sonolência e tontura e, portanto, pode prejudicar as reações de motoristas e operadores de máquinas. Isto se aplica particularmente em conjunção com outras substâncias psicotrópicas, particularmente álcool.

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

Gravidez, lactação e fertilidade

Gravidez

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol 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. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

Novotram é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C.

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

Lactação

Durante a lactação deve-se considerar que cerca de 0,1% da dose materna de tramadol é secretada no leite. Tramadol não é recomendado durante a amamentação. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única administração de Novotram.

Fertilidade

Vigilância pós-comercialização não sugere um efeito de tramadol sobre a fertilidade. Estudos em animais não mostram um efeito de tramadol sobre a fertilidade.

Distúrbios de respiração associados ao sono

Os opioides podem causar distúrbios respiratórios associados ao sono, incluindo a apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada ao sono. O uso de opioides aumenta o risco de ACS de forma dose-dependente. Em pacientes que apresentam ACS, considere diminuir a dosagem total de opioides.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Novotram (cloridrato de tramadol) não deve ser combinado com inibidores da MAO.

Em pacientes tratados com inibidores da MAO nos 14 dias antes do uso do opioide petidina foram observadas interações com risco de vida no Sistema Nervoso Central, função respiratória e cardiovascular. As mesmas interações com inibidores da MAO não podem ser descartadas durante o tratamento com Novotram.

A administração concomitante de tramadol com outros fármacos depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo álcool, pode potencializar os efeitos no SNC.

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

Novotram pode induzir convulsões e aumentar o potencial de causar convulsões dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina, inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros fármacos que diminuem o limiar para crises convulsivas (tais como bupropiona, mirtazapina, tetraidrocanabinol).

O uso terapêutico concomitante de tramadol e drogas serotoninérgicas, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina, inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e mirtazapina pode causar toxicidade de serotonina. A síndrome da serotonina é possível quando um dos seguintes é observado:

- clônus espontâneo;
- clônus induzível ou ocular com agitação ou diaforese;
- tremor e hiperreflexia;
- hipertonia e temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ e clônus induzível ou ocular.

Após a interrupção de medicamentos serotoninérgicos, geralmente observa-se uma melhora rápida. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.

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

Outros fármacos inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-demetilação) e provavelmente também do metabólito ativo O-demetilado. A importância clínica de tal interação não foi estudada.

Em um número limitado de estudos a aplicação pré ou pós-operatória do antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrona aumentou a necessidade de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Validade do medicamento: 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Novotram apresenta-se como solução límpida de incolor a levemente amarelada, odor de menta e isento de partículas.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose deve ser ajustada à intensidade da dor e à sensibilidade individual do paciente. A menor dose efetiva para analgesia deve geralmente ser selecionada. A dose total diária de 400mg de cloridrato de tramadol não deve ser excedida, exceto em circunstâncias clínicas especiais.

A menos que prescrito de outra forma, Novotram deve ser administrado como segue:

Adultos e adolescentes acima de 12 anos:

50 – 100mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas.

Crianças acima de 1 ano:

Dose única: 1-2mg/kg de peso corporal.

A dose diária total de 8mg de cloridrato de tramadol por kg de peso corporal ou 400mg de cloridrato de tramadol, o que for menor, não deve ser excedida.

Guia para dose relacionada ao peso corporal em crianças a partir de 1 ano:

Idade aproximada	Peso corporal	Número de gotas para dose única (1-2mg/kg)
1 ano	10kg	4 - 8
3 anos	15kg	6 - 12
6 anos	20kg	8 - 16
9 anos	30kg	12 - 24
11 anos	45kg	18 - 36

Método de administração

Novotram solução gotas deve ser tomado com um pouco de líquido puro ou misturado a líquido adoçado, com ou sem alimento.

Conteúdo de cloridrato de tramadol nas gotas únicas:

Número de gotas	cloridrato de tramadol
1 gota	2,5mg
5 gotas	12,5mg
10 gotas	25mg
15 gotas	37,5mg
20 gotas	50mg
25 gotas	62,5mg
30 gotas	75mg
35 gotas	87,5mg
40 gotas	100mg

Pacientes idosos

O ajuste de dose não é usualmente necessário em pacientes até 75 anos sem manifestação clínica de insuficiência hepática ou renal. Em pacientes idosos acima de 75 anos a eliminação pode ser prolongada. Portanto, se necessário, o intervalo entre as doses deve ser aumentado de acordo com os requerimentos do paciente.

Pacientes com insuficiência renal/diálise e hepática

Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática a eliminação de tramadol é atrasada. Nestes pacientes deve-se considerar o uso de intervalos maiores entre as doses de acordo com os requerimentos dos pacientes.

Em casos de insuficiência renal e/ou hepática grave não é recomendado o uso de cloridrato de tramadol comprimidos de liberação prolongada.

Duração do Tratamento

Tramadol não deve sob nenhuma circunstância ser administrado por mais tempo que o absolutamente necessário. Se for necessário tratamento prolongado da dor devido à natureza e gravidade da doença, então monitoramento regular e cuidadoso deve ser feito (se necessário com interrupções no tratamento) para estabelecer se e em que extensão tratamento adicional é necessário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

As frequências são definidas como:

Muito comum: $\geq 10\%$

Comum: $\geq 1\%$ e $< 10\%$

Incomum: $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Rara: $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$

Muito rara: $< 0,01\%$

Desconhecida: não pode ser estimada pelos dados disponíveis

Transtornos cardíacos

Incomum: regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

Rara: bradicardia.

Investigações

Rara: aumento na pressão sanguínea.

Transtornos vasculares

Incomum: regulação cardiovascular (hipotensão postural ou colapso cardiovascular). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

Transtornos de metabolismo e nutrição

Rara: alterações no apetite.

Desconhecida: hipoglicemia

Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino

Rara: depressão respiratória, dispneia.

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

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

Desconhecida: síndrome da apneia central do sono.

Transtornos do sistema nervoso

Muito comum: tontura.

Comum: dor de cabeça, sonolência.

Rara: transtornos da fala, parestesia, tremor, convulsão epileptiforme, contrações musculares involuntárias, coordenação anormal, síncope.

Convulsão ocorreu principalmente após a administração de altas doses de tramadol ou após o tratamento concomitante com fármacos que podem diminuir o limiar para crise convulsiva.

Transtornos psiquiátricos

Rara: alucinação, confusão, distúrbios do sono, delírios, ansiedade e pesadelos.

As reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de tramadol que varia individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex.: comportamento de decisão, problemas de percepção). Pode ocorrer dependência da droga. Os sintomas das reações de abstinência, similares às aquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais. Outros sintomas que foram vistos muito raramente com a descontinuação de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, zumbido e sintomas não usuais do SNC (como confusão, ilusões, despersonalização, desrealização, paranoia).

Transtornos do olho

Rara: miose, midríase, visão turva.

Transtornos gastrointestinais

Muito comum: náusea.

Comum: constipação, boca seca, vômito.

Incomum: ânsia de vômito, desconforto gastrointestinal (uma sensação de pressão no estômago, distensão abdominal), diarreia.

Transtornos da pele e tecidos subcutâneos

Comum: hiperidrose.

Incomum: reações dérmicas (ex.: prurido, *rash*, urticária).

Transtornos musculoesqueléticos e tecidos conectivos

Rara: fraqueza motora.

Transtornos hepatobiliares

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

Transtornos do trato urinário e renal

Rara: distúrbios de micção (disúria e retenção urinária).

Transtornos do sistema imune

Rara: reações alérgicas (como dispneia, broncoespasmo, tosse, edema angioneurótico) e anafilaxia.

Transtornos gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE**Sintomas**

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

Tratamento

Aplicar medidas de emergência gerais. Manter aberta a via respiratória (aspiração), manter a respiração e circulação dependendo dos sintomas. O antídoto no caso de depressão respiratória é a naloxona. Em experimentos animais a naloxona não apresentou efeito no caso de convulsões. Em tais casos, deve-se administrar diazepam intravenosamente.

No caso de intoxicações com as formulações orais, a descontaminação gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica é recomendada somente dentro de 2 horas após a ingestão de tramadol. A descontaminação gastrointestinal mais tarde pode ser útil no caso de intoxicação com quantidades excepcionalmente grandes ou formulações de liberação prolongada.

Tramadol é minimamente eliminado do soro por diálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com Novotram apenas com hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado para desintoxicação.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.7817.0844

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



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980 - Bloco 12 - Nível 3 - Sala A - Alphaville Empresarial - Barueri - SP - CEP 06465-134 - C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

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



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/01/2018	0072420/18-3	10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2018	0072420/18-3	10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2018	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Solução gotas
31/01/2018	0076335/18-7	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	31/01/2018	0076335/18-7	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	31/01/2018	Adição da frase sobre intercambialidade, segundo RDC nº 58/2014.	VP/VPS	Solução gotas
27/11/2018	1117645/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2018	1117645/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2018	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (Composição)	VP/VPS	Solução gotas
10/12/2020	4372465/20-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2020	4372465/20-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2020	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Solução gotas
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	
01/11/2023		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2023		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2023	4 - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8 - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Solução gotas
							5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9 - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	