

## **cloridrato de tramadol**

Bula para profissional da saúde

Cápsulas duras

50mg

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### cloridrato de tramadol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

## APRESENTAÇÃO

Embalagem com 10 cápsulas duras contendo 50 mg de cloridrato de tramadol.

## USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

## COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

cloridrato de tramadol .....50 mg

excipiente q.s.p .....1 cápsula

Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e dióxido de silício

## 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 cloridrato de tramadol foi administrado em dose única e oral de 50, 75 e 100 mg 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 75 mg do cloridrato de tramadol. A dose de 100 mg de cloridrato de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60 mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650 mg de ácido acetilsalicílico com 60 mg de fosfato de codeína.

O cloridrato de tramadol foi estudado em três estudos clínicos controlados, a longo prazo, envolvendo um total de 820 pacientes, onde 530 deles receberam cloridrato de 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 250 mg de cloridrato de tramadol em doses divididas foram geralmente comparáveis a cinco doses diárias de 300 mg de paracetamol com 30 mg de fosfato de codeína, a cinco doses diárias de 325 mg de ácido acetilsalicílico com 30 mg de fosfato de codeína ou a duas ou três doses diárias de 500 mg de paracetamol com 5 mg de cloridrato de oxicodona.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

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

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

O cloridrato de tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, as doses analgésicas do cloridrato 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 do cloridrato de tramadol é 1/10 a 1/6 da potência da morfina.

#### Propriedades Farmacocinéticas

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

Uma comparação das áreas sob as curvas de concentração sérica de cloridrato de tramadol (ASC) 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 100 mg, o pico de concentração plasmática  $C_{\text{máx}} = 141 \pm 40$  ng/ml é atingido após 4,9 h.

A farmacocinética de cloridrato de tramadol comprimidos e solução oral, não é significativamente diferente de cloridrato de tramadol cápsulas com respeito à extensão da biodisponibilidade como medida pela ASC. Há uma diferença de 10% na  $C_{\text{máx}}$  entre cloridrato de tramadol cápsulas e cloridrato de tramadol comprimidos. O tempo para atingir a  $C_{\text{máx}}$  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 cloridrato de tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual [ $V_d$ ,  $\beta$  (beta) =  $203 \pm 40$  L] e cerca de 20% ligam-se às proteínas plasmáticas. O cloridrato de tramadol atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica. Pequenas quantidades de cloridrato 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 cloridrato de tramadol pode afetar a concentração plasmática de cloridrato de tramadol ou seus metabólitos ativos. Até o momento, não foram observadas interações clinicamente relevantes. O cloridrato de 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 ( $t_{1/2,\beta}$ ) é de aproximadamente 6 horas, independentemente do modo de administração. Em pacientes com mais de 75 anos de idade, 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 cloridrato de tramadol e  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3 h e 36 h, 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 19,5 h e 43,2 h, respectivamente.

Em humanos, o cloridrato de tramadol é metabolizado principalmente por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glucurônico. Somente o O-desmetiltramadol 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-desmetiltramadol é 2-4 vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida  $t_{1/2,\beta}$  (6 voluntários sadios) é de 7,9 h (5,4 – 9,6 h), bastante similar à meia-vida de cloridrato de tramadol.

O cloridrato de 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 100-300 ng/ML é usualmente eficaz.

#### Dados de Segurança Pré-Clínicos

Após a administração repetida oral e parenteral de cloridrato 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 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corpóreo, respectivamente, e cães toleraram doses retais de 20 mg/kg de peso corpóreo, sem qualquer reação.

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de cloridrato 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 nos estudos toxicológicos necessários para o registro do cloridrato de tramadol. Dados publicados sugerem uma influência desfavorável do cloridrato de tramadol na função sexual e testicular masculina de roedores, resultando em potenciais prejuízos na fertilidade. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125 mg/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, o cloridrato de 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 15 mg/kg) e um aumento nos tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de doses (significativo, mas não dose-dependente).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é contraindicado:

- Em pacientes que apresentam hipersensibilidade a cloridrato de tramadol ou a qualquer componente da fórmula;
- Nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides ou outros medicamentos psicotrópicos;
- Em pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias;
- Em pacientes com epilepsia não controlada adequadamente com tratamento;
- Para uso no tratamento de abstinência de narcóticos.

#### Gravidez

Estudos em animais revelaram que no cloridrato de tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O cloridrato de tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas do cloridrato de tramadol em mulheres grávidas. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez.

O cloridrato de 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.

**O cloridrato de tramadol é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C.**

**Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

O cloridrato de tramadol deve ser usado com cautela nas seguintes condições: pacientes com dependência de opioides; com 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.

O cloridrato de tramadol deve somente ser usado com cautela nos pacientes sensíveis aos opioides. Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo cloridrato de tramadol nas doses recomendadas.

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

O cloridrato de tramadol 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 cloridrato de tramadol deve ser realizado somente por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

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

### **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.

### **Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Mesmo quando administrado de acordo com as instruções, o cloridrato de 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 cloridrato de tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O cloridrato de tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de cloridrato de tramadol em mulheres grávidas. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez. O cloridrato de 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.

**O cloridrato de tramadol é um medicamento categoria C de risco na gravidez.**

**Portanto, 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 cloridrato de tramadol é secretada no leite. Este medicamento não é recomendado durante a amamentação. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única administração de cloridrato de tramadol.

### **Fertilidade**

A vigilância pós-comercialização não sugere um efeito de cloridrato de tramadol sobre a fertilidade.

(vide informações adicionais na Seção “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”, subitem “Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

**Este medicamento pode causar doping.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O 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 tramadol.

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. A administração prévia ou simultânea de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e a duração da ação.

O tramadol 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, tetraidrocannabinol).

O uso terapêutico concomitante do cloridrato 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°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 cloridrato de 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 de cloridrato de 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-operatório do antiemético antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetrona aumentou a necessidade de cloridrato de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Cuidados de armazenamento

O cloridrato de tramadol cápsula deve ser armazenado em sua embalagem original, conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido da luz e umidade.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

**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.**

### Aspecto físico/Características organolépticas

O cloridrato de tramadol é uma cápsula gelatinosa dura com tampa branca e corpo branco, contendo pó cristalino branco, isenta de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Modo de uso

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 400 mg de cloridrato de tramadol não deve ser excedida, exceto em circunstâncias clínicas especiais.

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

**Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:**

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

**Crianças**

Devido a sua alta dosagem, as cápsulas não devem ser utilizadas em crianças abaixo de 12 anos de idade.

### Método de administração

As cápsulas devem ser engolidas inteiras, não partidas ou mastigadas, com líquido suficiente, com ou sem alimento.

#### **Pacientes Idosos**

O ajuste de dose não é usualmente necessário em pacientes idosos 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 do tramadol é atrasada. Nesses 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**

O cloridrato de 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.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### **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 endócrinos**

Casos de SIADH (síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) foram relatados na literatura, embora uma relação causal para cloridrato de tramadol não tenha sido estabelecida.

#### **Transtornos de metabolismo e nutrição**

**Rara:** alterações no apetite.

**Desconhecida:** hipoglicemia

Casos de hiponatremia foram relatados na literatura, embora uma relação causal para tramadol não tenha sido estabelecida.

#### **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 cloridrato 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.

Reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de tramadol podendo variar 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 àquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrintestinais. Outros sintomas que foram vistos muito raramente com a descontinuação de cloridrato 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 gastrintestinais**

**Muito comum:** náusea.

**Comum:** constipação, boca seca, vômito.

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

### **Transtornos da pele e tecidos subcutâneos**

**Comum:** hiperidrose.

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

### **Transtornos músculo esqueléticos e dos 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 cloridrato 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

Em princípio, no caso de intoxicação com cloridrato de 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 cloridrato de tramadol. A descontaminação gastrointestinal mais tarde pode ser útil no caso de intoxicação com quantidades excepcionalmente grandes ou formulações de liberação prolongada.

O cloridrato de tramadol é minimamente eliminado do soro por diálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com o cloridrato de tramadol 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.**

#### **DIZERES LEGAIS**

M.S: 1.0043.1251

Farm. Resp. Subst: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

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

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 04/08/2023**

#### **BULA FABRICAÇÃO CRISTÁLIA**

**Fabricado por:**

**Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira -SP

**Registrado por:**

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 - Itapevi - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

**Indústria Brasileira**

#### **BULA FABRICAÇÃO EUROFARMA**

**Fabricado e Registrado por:**

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 - Itapevi - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

**Indústria Brasileira**



CENTRAL DE ATENDIMENTO  
[www.eurofarma.com](http://www.eurofarma.com)  
[euroatende@eurofarma.com](mailto:euroatende@eurofarma.com)  
0800-704-3876



PAPEL  
RECICLÁVEL

## 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 |
| 22/10/2018                    | 1017533184       | 10459 - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12                    | -  | -                | -       | -                 | -   | VP/VPS           | Cápsulas duras 50 mg       |
| 23/04/2021                    | 1554418214       | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | -  | -                | -       | -                 | 5. Advertências e Precauções<br>9. Reações adversas   | VP/VPS           | Cápsulas duras 50 mg       |
| 21/06/2021                    | 2397547210       | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | -  | -                | -       | -                 | Apresentações<br>3. Características farmacológicas<br>8. Posologia e modo de usar<br>9. Reações adversas<br>Dizeres Legais  | VP/VPS           | Cápsulas duras 50 mg       |
| 10/02/2021                    | 0506503/22-4     | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | -  | -                | -       | -                 | Dizeres legais  | VP/VPS           | Cápsulas duras 50 mg       |
| 01/06/2022                    | 4240715/22-9     | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | -  | -                | -       | -                 | Dizeres legais  | VP/VPS           | Cápsulas duras 50 mg       |
| NA                            | NA               | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12  | -  | -                | -       | -                 | 3. Características Farmacológicas<br>4. Contraindicações<br>5. Advertências e Precauções<br>8. Posologia e modo de usar<br>9. Reações adversas<br>10. Superdose<br>Dizeres Legais | VPS              | Cápsulas duras 50 mg       |

## **cloridrato de tramadol**

Bula para profissional da saúde

Solução Oral

100 mg/mL

## cloridrato de tramadol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

### APRESENTAÇÕES

Solução oral 100mg/mL: embalagem contendo 1 frasco gotejador com 10mL.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE

### COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução oral contém:

cloridrato de tramadol..... 100 mg/mL

veículo q.s.p..... 1 mL

Excipientes: ciclamato de sódio, sacarina sódica, sacarose, glicerol, aroma cereja/menta, metilparabeno, propilenoglicol, hidróxido de sódio, óleo de rícino hidrogenado etoxilado e água para injetáveis.

**Cada mL da solução equivale a 40 gotas.**

---

### 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 cloridrato de tramadol foi administrado em dose única e oral de 50, 75 e 100 mg 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 75 mg de cloridrato de tramadol. A dose de 100 mg de cloridrato de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60 mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650 mg de ácido acetilsalicílico com 60 mg de fosfato de codeína.

O cloridrato de tramadol foi estudado em três estudos clínicos controlados, a longo prazo, envolvendo um total de 820 pacientes, onde 530 deles receberam cloridrato de 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 250 mg de cloridrato de tramadol em doses divididas foram geralmente comparáveis a cinco doses diárias de 300 mg de paracetamol com 30 mg de fosfato de codeína, a cinco doses diárias de 325 mg de ácido acetilsalicílico com 30 mg de fosfato de codeína ou a duas ou três doses diárias de 500 mg de paracetamol com 5 mg de cloridrato de oxicodona.

#### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Propriedades Farmacodinâmicas

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

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

O cloridrato de tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, as doses analgésicas do cloridrato 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 do cloridrato de tramadol é 1/10 a 1/6 da potência da morfina.

##### Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intramuscular em humanos, cloridrato de tramadol é rápida e completamente absorvido: o pico médio de concentração sérica ( $C_{máx}$ ) é atingido após 45 minutos, e a biodisponibilidade é quase 100%. Em humanos, cerca de 90%

de cloridrato 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 cloridrato de tramadol (ASC) 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.

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

A farmacocinética de cloridrato de tramadol comprimidos e solução oral, não é significativamente diferente de cloridrato de tramadol cápsulas com respeito à extensão da biodisponibilidade como medida pela ASC. Há uma diferença de 10% na  $C_{m\acute{a}x}$  entre cloridrato de tramadol cápsulas e cloridrato de tramadol comprimidos. O tempo para atingir  $C_{m\acute{a}x}$  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 cloridrato de tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual [ $V_d, \beta$  (beta) =  $203 \pm 40$  L] e cerca de 20% liga-se às proteínas plasmáticas. O cloridrato de tramadol atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica. Pequenas quantidades de cloridrato 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 cloridrato de tramadol pode afetar a concentração plasmática de cloridrato de tramadol ou seus metabólitos ativos. Até o momento, não foram observadas interações clinicamente relevantes. O cloridrato de 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  $t_{1/2, \beta}$  é de aproximadamente 6 horas, independentemente do modo de administração. Em pacientes com mais de 75 anos de idade, 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-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3 h e 36 h, 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 19,5 h e 43,2 h, respectivamente.

Em humanos, o cloridrato de tramadol é metabolizado principalmente por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glucurônico. Somente o O-desmetiltramadol 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-desmetiltramadol é 2 – 4 vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida  $t_{1/2, \beta}$  (6 voluntários sadios) é de 7,9 h ( $5,4 - 9,6$  h), bastante similar à meia-vida de cloridrato de tramadol.

O cloridrato de 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 – 300 ng/mL é usualmente eficaz.

### **Dados de Segurança Pré-Clínicos**

Após a administração repetida oral e parenteral de cloridrato 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 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corpóreo, respectivamente, e cães toleraram doses retais de 20 mg/kg de peso corpóreo, sem qualquer reação.

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de cloridrato 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 nos estudos toxicológicos necessários para o registro do cloridrato de tramadol. Dados publicados sugerem uma influência desfavorável do tramadol na função sexual e testicular masculina de roedores, resultando em potenciais prejuízos na fertilidade. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125 mg/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, cloridrato de 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 15 mg/kg) e um aumento nos tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de doses (significativo, mas não dose-dependente).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é contraindicado:

- Pacientes que apresentam hipersensibilidade a tramadol ou a qualquer componente da fórmula;
- Intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides e outros psicotrópicos;
- Pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias;
- Cloridrato de tramadol não deve ser utilizado em epilepsia não controlada adequadamente com tratamento;
- Cloridrato de tramadol não deve ser utilizado para tratamento de abstinência de narcóticos.

#### 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.

#### 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

O cloridrato de tramadol (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.

O cloridrato de tramadol somente deve 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 cloridrato de tramadol excederem a dose diária máxima recomendada (400 mg). O cloridrato de tramadol pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitantemente outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas. Pacientes com epilepsia, ou aqueles suscetíveis a convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis.

O cloridrato de tramadol 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 cloridrato de tramadol deve ser realizado somente por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

O cloridrato de tramadol 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.

#### 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.

O cloridrato de tramadol solução oral contém sacarose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sucrase- isomaltase não devem tomar este medicamento.

O cloridrato de tramadol solução oral contém na formulação óleo de rícino que pode causar desconforto abdominal e diarreia.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

#### **Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Mesmo quando administrado de acordo com as instruções, cloridrato de 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, cloridrato de 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.

#### **Categoria C de risco na gravidez.**

**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. O cloridrato de tramadol não é recomendado durante a amamentação. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única administração de cloridrato de tramadol.

#### **Fertilidade**

Vigilância pós-comercialização não sugere um efeito de tramadol sobre a fertilidade (vide informações adicionais na Seção “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”, subitem “Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

**Este medicamento pode causar doping.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O 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 cloridrato de tramadol.

A administração concomitante de cloridrato 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.

O cloridrato de tramadol pode induzir convulsões e aumentar o potencial de causar convulsões dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros fármacos que diminuem o limiar para crises convulsivas (tais como bupropiona, mirtazapina, tetraidrocannabinol).

O uso terapêutico concomitante de tramadol e drogas serotoninérgicas, tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção 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°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 cloridrato de 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-HT<sub>3</sub> ondansetrona aumentou a necessidade de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Cuidados de armazenamento

O cloridrato de tramadol solução deve ser armazenado em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegidos da luz.

Manter o frasco bem fechado. Não deve ser transferido para outra embalagem.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

**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.**

**Características físicas/organolépticas:** Solução límpida isenta de partículas estranhas, incolor a levemente amarelada. O produto tem sabor e odor característicos de cereja e menta.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de uso

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 400 mg de cloridrato de tramadol não deve ser excedida, exceto em circunstâncias clínicas especiais.

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

### Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade

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

### Crianças acima de 1 ano de idade

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

A dose diária total de 8 mg de cloridrato de tramadol por kg de peso corporal ou 400 mg 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 de idade:

| Idade aproximada | Peso corporal | Número de gotas para dose única (1 – 2 mg/kg) |
|------------------|---------------|---|
| 1 ano            | 10 kg         | 4 – 8   |

|         |       |         |
|---------|-------|---------|
| 3 anos  | 15 kg | 6 – 12  |
| 6 anos  | 20 kg | 8 – 16  |
| 9 anos  | 30 kg | 12 – 24 |
| 11 anos | 45 kg | 18 – 36 |

### Método de administração

O cloridrato de tramadol solução oral 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          | 2,5 mg                 |
| 5 gotas         | 12,5 mg                |
| 10 gotas        | 25 mg                  |
| 15 gotas        | 37,5 mg                |
| 20 gotas        | 50 mg                  |
| 25 gotas        | 62,5 mg                |
| 30 gotas        | 75 mg                  |
| 35 gotas        | 87,5 mg                |
| 40 gotas        | 100 mg                 |

O frasco de cloridrato de tramadol solução oral é fornecido com tampa rosqueada resistente a crianças. Para abrir, a tampa deve ser pressionada para baixo firmemente e então desrosqueada. Após o uso, rosquear a tampa firmemente. Para obter as gotas orais, virar o frasco para baixo e dar um leve tapa na base do frasco até as primeiras gotas aparecerem.

### Pacientes Idosos

O ajuste da dose não é usualmente necessário em pacientes idosos 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.

### Duração do Tratamento

O cloridrato de 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 endócrinos**

Casos de SIADH (síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) foram relatados na literatura, embora uma relação causal para tramadol não tenha sido estabelecida.

#### **Transtornos de metabolismo e nutrição**

**Rara:** alterações no apetite.

#### **Desconhecida:** hipoglicemia

Casos de hiponatremia foram relatados na literatura, embora uma relação causal para tramadol não tenha sido estabelecida.

#### **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 cloridrato 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 àquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrintestinais. 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 gastrintestinais**

**Muito comum:** náusea.

**Comum:** constipação, boca seca, vômito.

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

#### **Transtornos da pele e tecidos subcutâneos**

**Comum:** hiperidrose.

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

### **Transtornos 9usculoesqueléticos 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**

**Raro:** 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 pelo 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. O tramadol é minimamente eliminado do soro por diálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com cloridrato de tramadol, 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.**

## **DIZERES LEGAIS**

M.S.: 1.0043.1251

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

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

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 04/08/2023.**

## **BULA FABRICAÇÃO CRISTÁLIA**

### **Fabricado por:**

**Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira -SP

### **Registrado por:**

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 - Itapevi - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

**Indústria Brasileira**

**BULA FABRICAÇÃO EUROFARMA**

Fabricado por: **EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**  
Avenida Presidente Castello Branco, 1385 - Ribeirão Preto – SP

Registrado por: **EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**  
Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 - Itapevi - SP  
CNPJ: 61.190.096/0001-92 - **Indústria Brasileira**



CENTRAL DE ATENDIMENTO  
[www.eurofarma.com](http://www.eurofarma.com)  
[euroatende@eurofarma.com](mailto:euroatende@eurofarma.com)  
0800-704-3876



## 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   |
| 22/10/2018                    | 1017533184       | 10459-<br>GENÉRICO -<br>Inclusão Inicial<br>de Texto de Bula<br>– RDC<br>60/12     | -  | -                | -  | -                 | -   | VP/VPS           | Solução oral<br>100<br>mg/mL |
| 22/01/2020                    | 0212901/20-<br>9 | 10452 -<br>Notificação<br>de<br>Alteração<br>de Texto<br>de Bula –<br>RDC<br>60/12 | -  | -                | -  | -                 | 4. Advertências e<br>Precauções<br><br>9. Reações Adversas  | VP/VPS           | Solução oral<br>100<br>mg/mL |
| 23/04/2021                    | 1554418214       | 10452 -<br>Notificação<br>de<br>Alteração<br>de Texto<br>de Bula –<br>RDC<br>60/12 | -  | -                | -  | -                 | 9. Reações<br>Adversas  | VPS              | Solução oral<br>100<br>mg/mL |
| 21/06/2021                    | 2397547210       | 10452 -<br>Notificação<br>de<br>Alteração<br>de Texto<br>de Bula –<br>RDC<br>60/12 | -  | -                | -  | -                 | 3. Características<br>farmacológicas<br><br>8. Posologia e<br>modo de usar<br><br>9. Reações<br>adversas<br><br>Dizeres legais      | VPS              | Solução oral<br>100<br>mg/mL |
| 10/02/2021                    | 0506503/22-<br>4 | 10452 -<br>Notificação<br>de<br>Alteração<br>de Texto<br>de Bula –<br>RDC<br>60/12 | 13/01/2022                                   | 0165403/22-9     | 10506 -<br>GENÉRICO -<br>Modificação Pós-<br>Registro -<br>CLONE                   | -                 | Dizeres legais  | VPS              | Solução oral<br>100<br>mg/mL |
| 01/11/2023                    | 1200944/23-<br>2 | 10452 -<br>Notificação<br>de<br>Alteração<br>de Texto<br>de Bula –<br>RDC<br>60/12 | -  | -                | 10452 -<br>Notificação<br>de<br>Alteração<br>de Texto<br>de Bula –<br>RDC<br>60/12 | -                 | Composição<br>3 - Características<br>Farmacológicas<br>5 - Advertências e<br>Precauções<br>9. Reações<br>adversas<br>Dizeres legais | VPS              | Solução oral<br>100<br>mg/mL |
| -                             | -                | 10452 -<br>Notificação<br>de<br>Alteração<br>de Texto<br>de Bula –<br>RDC<br>60/12 | -  | -                | 10452 -<br>Notificação<br>de<br>Alteração<br>de Texto<br>de Bula –<br>RDC<br>60/12 | -                 | Dizeres legais  | VPS              | Solução oral<br>100<br>mg/mL |