

**cloridrato de tramadol**

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Cápsula gelatinosa dura

50 mg

**cloridrato de tramadol**

Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

**NOME GENÉRICO:**

cloridrato de tramadol

**FORMA FARMACÊUTICA:**

Cápsula gelatinosa dura

**APRESENTAÇÃO:**

50 mg - Cartucho contendo 10 cápsulas

50 mg - Caixa contendo 500 cápsulas

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE • USO ORAL****COMPOSIÇÃO:**

Cada cápsula contém:

cloridrato de tramadol.....50 mg

Excipiente q.s.p.....1 cápsula

(celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio)

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

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

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Estudos Clínicos**

O tramadol foi administrado em dose única 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 tramadol. A dose de 100 mg 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 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 250 mg 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**

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

O tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual ( $Vd, \beta$ (beta) =  $203 \pm 40$  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  $t_{1/2, \beta}$  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 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 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 100-300 ng/mL é usualmente eficaz.

#### 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 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 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, 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 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. O cloridrato de tramadol é contraindicado a pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias.

O cloridrato de tramadol não deve ser utilizado em epilepsia não-controlada adequadamente com tratamento.

O 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.

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: 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 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 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 susceptíveis 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.

#### 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.

**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.**

#### 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 cloridrato de tramadol.

#### Fertilidade

A 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”).

### 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 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 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, tetraidrocanabinol).

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 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

O cloridrato de tramadol cápsula deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

**Aspectos físicos:** blíster de alumínio plástico âmbar contendo 10 cápsulas.

**Características organolépticas:** cápsula rosa/rosa, sabor e odor característico.

**Prazo de validade:** 24 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.**

**Antes de usar, observe 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 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:

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.

**O cloridrato de tramadol cápsula não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

#### 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.

#### **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.

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.

#### **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.

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 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).

*Desconhecida:* síndrome da apneia central do sono.

#### **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 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 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.

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**

MS: 1.1343.0174

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: n° 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

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

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 23/04/2021.**

Rev.04

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/03/2014	0220281/14-6	10459 – GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização conforme Bula Padrão disponibilizada pela ANVISA em 02/10/2013.	VP/VPS	50mg/cap: Caixa contendo 500 cápsulas.
28/03/2016	1419414/16-7	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização conforme Bula Padrão disponibilizada pela ANVISA em 13/11/2015.	VPS	50mg/cap: Cartucho contendo 10 cápsulas.
07/07/2016	2041610/16-5	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Correção das informações de concentração no item “Composição”. - Correção da informação da faixa de restrição de uso.	VPS	50mg/cap: Caixa contendo 500 cápsulas.
05/10/2016	2359394/16-6	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Correção das informações presente no item de Dizeres legais.	VPS	50mg/cap: -Caixa contendo 500 cápsulas. -Cartucho contendo 10 cápsulas.
08/02/2021	0513919/21-8	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão. - Reações adversas.	VPS	50mg/cap: -Caixa contendo 500 cápsulas. -Cartucho contendo 10 cápsulas.
30/07/2021	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão.	VPS	50mg/cap: -Caixa contendo 500 cápsulas. -Cartucho contendo 10 cápsulas.

# **cloridrato de tramadol**

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

50 mg/mL

**cloridrato de tramadol**

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

**NOME GENÉRICO:**

cloridrato de tramadol

**FORMA FARMACÊUTICA:**

Solução Injetável

**APRESENTAÇÕES:**

50 mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 1 mL

50 mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 2 mL

**USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO  
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 01 ANO DE IDADE****COMPOSIÇÃO:**

Cada mL de solução injetável contém:

cloridrato de tramadol.....50 mg.....100 mg

Veículo q.s.p .....1 mL.....2 mL

(acetato de sódio tri-hidratado, ácido clorídrico, água para injetáveis)

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

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

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Estudos clínicos**

O tramadol foi administrado em dose única 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 tramadol. A dose de 100 mg 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 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 250 mg 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.

**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 suportaram os resultados de eficácia do tramadol sem sinais de que a eficácia pode diminuir ao longo do tempo nesta população de pacientes.

Tabela 1: Estudos clínicos pediátricos randomizados, duplo cego, observador cego ou abertos realizados no desenvolvimento de tramadol

Identificação do estudo Indicação	Duração do estudo	Idade	Dose de cloridrato de tramadol Tratamento(s) Via de administração	Dose controle Via de administração	Número de indivíduos		Eficácia analgésica (resultados do desfecho com o valor de p)
					N	N	
<i>Estudos clínicos randomizados duplo-cego</i>							
078N3-404 Dor pós operatória	24h	1-10 anos	Cloridrato de tramadol 0,75- 1 mg/kg; máximo 6 doses/24 h; i.m.	nalbufina 0,15- 0,2 mg/kg i.m.	60	30	tramadol = nalbufina
WIS-ALTRA - 01-27 Dor pós operatória, cirurgia inguinal	6h	1-10 anos	Cloridrato de tramadol 1mg/kg, 2mg/kg dose única; i.v.	petidina 1mk/kg Placebo i.v.	88	44	tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg > petidina > placebo
FO-BM210 Dor pós operatória	6h	2-7 anos	Cloridrato de tramadol 1mg/kg, 2mg/kg; dose única + reinjeção se necessário (máx. 6h) i.v	N/A	40	40	tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg (P<=0,05)
WIS-ALTRA - PCPI Dor pós operatória	6h	2-8 anos	Cloridrato de tramadol 1-2 mg/kg dose única; i.v.	morfina 0,1 - 0,2 mg/kg i.v.	150	104	Tramadol aproximadamente igual a morfina
WIS-ALTRA - 02-27 Dor após extração dental	2h	3-8 anos	Cloridrato de tramadol 1,5 mg/kg dose única	Gotas de placebo oral	60	31	Tramadol > placebo
TRAMPEDS - 005 Dor pós operatória	8h	7-16 anos	Cloridrato de tramadol 1 mg/kg ou 2 mg/kg dose única oral	N/A	80	80	tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg
<i>Estudo clínico aberto controlado</i>							
FO-BM253 Dor pós operatória, cirurgia abdominal	24h	2-12 anos	Cloridrato de tramadol 2,0 mg/kg (doses repetidas até 4 mg/kg); i.m.	petidina 1mg/kg nalbufina 0,1 mg/kg; i.m.	75	25	tramadol > petidina > nalbufina
<i>Estudos clínicos abertos não-controlados</i>							
FO-BM274 Dor pós operatória, fraturas, queimaduras, traumas	2 dias	1-14 anos	Cloridrato de tramadol 0,89 - 2,08mg/kg; (até 5 doses, 1 indivíduo com 8 doses); i.v.	N/A	65	65	Analgesia boa ou muito boa em 83,6%
WIS-ALTRA86-04-95 Dor pós operatória	3 dias	5-12 anos	Cloridrato de tramadol 2 mg/kg (doses repetidas até 8 mg/kg por dia) i.v. ou oral	N/A	40	40	Excelente alívio da dor em 32,5%, muito bom em 45,0% dos indivíduos

TRAMPEDS - 008 Dor requerendo terapia analgésica por pelo menos 7 dias	30 dias	6-16 anos	Cloridrato de tramadol 1-2 mg/kg; até 30 dias oral	N/A	113	113	A maioria dos indivíduos teve a dor reduzida 1h após a administração
---------------------------------------------------------------------------	---------	-----------	-------------------------------------------------------	-----	-----	-----	----------------------------------------------------------------------

i.m. = intramuscular

i.v. = intravenoso

N = número de pacientes pediátricos tratados e que geraram dados de eficácia

NT = número de pacientes pediátricos tratados com tramadol e que geraram dados de eficácia

O perfil de segurança do cloridrato 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
- Barsoum, M.W. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Tramadol, Pethidine and Nalbuphine in Children with Postoperative Pain. Clin. Drug Invest. 9, 183–190 (1995).  
<https://doi.org/10.2165/00044011-199509040-00001>
- Bösenberg AT, Ratcliffe S. The respiratory effects of tramadol in children under halothane an anaesthesia. Anaesthesia. 1998 Oct;53(10):960-4. doi: 10.1046/j.13652044.1998.00526.x. PMID: 9893539.
- Finkel, et al. . An Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Oral Tramadol Hydrochloride Tablets for the Treatment of Postsurgical Pain in Children. 2002
- Garrido MJ, Habre W, Rombout F, Trocóniz IF. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of tramadol in pediatrics. Pharm Res. 2006 Sep;23(9):2014-23. doi: 10.1007/s11095-006-9049-7. Epub 2006 Aug 9. PMID: 16951997.
- Habre, et al. . Comparison of the analgesic efficacy and safety of tramadol and morphine in postoperative pain in children. 2002
- Köhler, W. et al. An open, multicenter study on the efficacy and safety of tramadol hydrochloride (tramal) in the management of postoperative pain and other acute pain conditions in children. Biometrical report. 1996
- Open Clinical Study on the Analgesic Efficacy and Safety of Tramadol (TRAMAL) in Children with Post-operative Pain after abdominal Surgery. 1998
- Payne KA, Roelofse JA. Tramadol drops in children: analgesic efficacy, lack of respiratory effects, and normal recovery times. Anesth Prog. 1999 Summer;46(3):91-6. PMID: 11692348; PMCID: PMC2148993.
- 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
- Schaffer, J. Hagemann, H. Holzapfel, S. Panning, B. Piepenbrock, S. Investigation of paediatric postoperative analgesia with tramadol. Fortschritte der Anesthesiologie. 3:42-45 (1989).
- Schäffer J, Piepenbrock S, Kretz FJ, Schönfeld C. Nalbuphin und Tramadol zur postoperativen Schmerzbekämpfung bei Kindern [Nalbuphine and tramadol or the control of postoperative pain in children]. Anaesthesist. 1986 Jul;35(7):408-13. German. PMID: 3092699.
- The R.W.Johnson Pharmaceutical Research Institute. EVALUATION OF THE SAFETY PROFILE AND CLINICALEFFECTIVENESS OF ORAL TRAMADOL HYDROCHLORIDE TABLETS FOR THE TREATMENT OF POSTSURGICAL PAIN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AGED SEVEN TO SIXTEEN YEARS. Clinical Study Report. 1999
- The R.W.Johnson Pharmaceutical Research Institute. EVALUATION OF THE SAFETY PROFILE OF ORAL TRAMADOL FOR THE TREATMENT OF PAINFUL CONDITIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AGED SEVEN TO SIXTEEN YEARS. Clinical Study Report. 1999

### 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  $\mu$  (mi),  $\delta$  (delta) e  $\kappa$  (kappa), com uma afinidade maior pelo receptor  $\mu$  (mi). 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 ( $C_{máx}$ ) 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 IV 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  $C_{max} = 141 \pm 40$  ng/mL é atingido após 4,9 h.

A farmacocinética de cloridrato de tramadol comprimidos e solução oral, não é significativamente diferente 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 [ $V_d, \beta(\text{beta}) = 203 \pm 40$  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 envolvidos 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  $t_{1/2, \beta}$  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 tramadol é metabolizado principalmente por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glicurônico. Somente o O-desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabólitos. Até o momento, 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 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 100-300 ng/mL é usualmente eficaz.

### População pediátrica

Uma visão geral dos estudos farmacocinéticos em pacientes pediátricos realizados no desenvolvimento do tramadol é fornecida na Tabela 2.

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 3).

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 2 e 3).

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 2: 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-PCP1	2-8 anos	1-2 mg/kg i.v.	104	Dose única <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>	4 vezes ao dia (a cada 6h, 3 dias <sup>c</sup> ).

i.v. = intravenoso

p.o. = oral

<sup>a</sup> Amostragem esparsa.

<sup>b</sup> Número de sujeitos disponíveis para avaliação farmacocinética.

<sup>c</sup> Ensaio de múltiplas doses sem perfis completos de tempo de concentração sérica.

Tabela 3: Clearance e meia-vida de tramadol e O-desmetiltramadol em indivíduos pediátricos e adultos após administração intravenosa

Administração intravenosa <sup>b</sup>	Adultos Média (SD) (N=18)
Tramadol	
C <sub>lot</sub> [mL/min·kg]	7,02 (1,61)
t <sub>1/2</sub> [h]	5,73 (1,11)
O-desmetiltramadol	
t <sub>1/2</sub> [h]	6,65 (0,99)

<sup>b</sup> 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

C<sub>lot</sub> = clearance total

NA = não disponível

N = número de sujeitos

SD = desvio padrão

t<sub>1/2</sub> = 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 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 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. 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, 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 à 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 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 contratibilidade 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.

**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: 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 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 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 susceptíveis à convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstância 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.

### 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 contratibilidade 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.**

#### Lactação

Durante a lactação deve-se considerar que cerca de 0,1% da dose materna de tramadol é secretada no leite. O tramadol 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 tramadol sobre a fertilidade. (vide informações adicionais na Seção “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”, subitem “Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

## 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 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 recaptação de serotonina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros fármacos que diminuam o limiar para crises convulsivas (tais como bupropiona, mirtazapina, tetraidrocanabidiol).

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-desmetilado. 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

O cloridrato de tramadol solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

**Aspectos físicos:** ampolas de vidro transparente contendo 1 mL e 2 mL.

**Características organolépticas:** solução incolor, odor característico.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Após a abertura da ampola de cloridrato de tramadol solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

**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.**

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

A menos que prescrito outra forma, cloridrato de tramadol deve ser administrado como se 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.

### *Método de administração*

A solução para injeção deve ser injetada lentamente ou diluída em solução de cloreto de sódio 0,9% ou em solução de glicose 5%, e infundida. A solução diluída mantém-se estável e compatível por um período de 24 horas em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

### **Instruções para diluição**

#### **Cálculo do volume da injeção**

- 1) Calcular a dose total de cloridrato de tramadol (mg) requerida: peso corporal (kg) x dose (mg/kg)
- 2) Calcular o volume (mL) da solução diluída a ser injetada: dividir a dose total (mg) por uma concentração apropriada da solução diluída (mg/mL; ver tabela abaixo).

**Tabela:** Diluição de cloridrato de tramadol solução para injeção

Cloridrato de tramadol 50 mg solução para injeção + diluente adicionado	Cloridrato de tramadol 100 mg solução para injeção + diluente adicionado	Concentração da solução diluída para injeção (mg de cloridrato de tramadol/mL)
1 mL + 1 mL	2 mL + 2 mL	25,0 mg/mL
1 mL + 2 mL	2 mL + 4 mL	16,7 mg/mL
1 mL + 3 mL	2 mL + 6 mL	12,5 mg/mL
1 mL + 4 mL	2 mL + 8 mL	10,0 mg/mL

1 mL + 5 mL	2 mL + 10 mL	8,3 mg/mL
1 mL + 6 mL	2 mL + 12 mL	7,1 mg/mL
1 mL + 7 mL	2 mL + 14 mL	6,3 mg/mL
1 mL + 8 mL	2 mL + 16 mL	5,6 mg/mL
1 mL + 9 mL	2 mL + 18 mL	5,0 mg/mL

De acordo com os seus cálculos, diluir os conteúdos da ampola de cloridrato de tramadol adicionando um diluente adequado, misturar e administrar o volume calculado da solução diluída.

Descartar o excesso de solução para injeção.

#### Incompatibilidades

O cloridrato de tramadol solução injetável demonstrou ser incompatível (imiscível) com soluções injetáveis de diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam, flunitrazepam, midazolam e trinitrato de glicerol.

Após a abertura da ampola de cloridrato de tramadol solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

#### 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 ao paciente.

#### Pacientes com insuficiência renal/diálise e hepática

Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática a eliminação do 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 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 em que extensão tratamento adicional é necessário.

#### Modo de usar

##### Orientações para abertura da ampola:

A ampola de cloridrato de tramadol injetável possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).

No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta específica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local.

No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste local.

Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

##### Anel de ruptura (Vibrac):

1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.
4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.



**Ponto único (OPC):**

1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para baixo para realizar a abertura da ampola.

**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 a seguir:

- 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 estimado dos 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.

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.

**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 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 às aquelas 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, parestesia, zumbido e sintomas não usuais do SNC (como confusão, ilusões, despersonalização, desrealização, paranoia).

- desconhecida: síndrome da apneia central do sono.

#### **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 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 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.

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**

MS: 1.1343.0156

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda

Rod. BR 262, Km 12,3, Borges, Sabará / MG

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

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

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/11/2022.**

Rev.05



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/11/2012	0962591/12-7	PETIÇÃO MANUAL 1418 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	50mg/mL sol. inj.: -Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.
10/11/2016	2474575/16-8	10459 – GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	50mg/mL sol. inj.: -Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.
01/11/2019	2666074/19-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência; - Composição.	VPS	50mg/mL sol. inj.: -Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.
01/04/2021	1254665/21-8	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas	VPS	50mg/mL sol. inj.: -Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.

18/07/2023	NA – Objeto de pleito desta petição eletrônica	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Posologia e modo de usar. - Resultados de eficácia. - Características farmacológicas.	VPS	50mg/mL sol. inj.: -Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.
------------	------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	----	----	----	----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------