

Cloridrato de tramadol

Prati-Donaduzzi

Cápsula dura

50 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de tramadol

Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de 50 mg em embalagem com 10, 30, 50, 60, 90, 100, 150, 200, 300, 500 ou 800 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

cloridrato de tramadol..... 50 mg

excipiente q.s.p..... 1 cápsula

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

Composição da cápsula: eritrosina dissódica, azul de indigotina 132 laca de alumínio, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio e gelatina.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento 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 _T	
<i>Estudos clínicos randomizados duplo-cego</i>							
078N3-404 Dor pós-operatória	24h	1-10 anos	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	Tramadol 1 mg/kg, 2 mg/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	Tramadol 1 mg/kg, 2 mg/kg; dose única + reinjeção se necessário (máx. 6 h); i.v.	NA	40	40	tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg (P<=0,05)
WIS-ALTRA-PCP1 Dor pós-operatória	6h	2-8 anos	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	Tramadol 1,5 mg/kg dose única	Gotas de placebo oral	60	31	Tramadol > placebo
TRAMPEDS-005 Dor pós-operatória	8h	7-16 anos	Tramadol 1 mg/kg ou 2 mg/kg dose única oral	NA	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	Tramadol 2,0 mg/kg (doses repetidas até 4 mg/kg); i.m.	petidina 1 mg/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	Tramadol 0,89-2,08 mg/kg; (até 5 doses, 1 indivíduo com 8 doses) i.v.	NA	65	65	Analgesia boa ou muito boa em 83,6%
WIS-ALTRA86-04-95 Dor pós-operatória	3 dias	5-12 anos	Tramadol 2 mg/kg (doses repetidas até 8 mg/kg por dia) i.v. ou oral	NA	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	Tramadol 1-2 mg/kg; até 30 dias oral	NA	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 de tramadol foi similar em pacientes adultos e pediátricos (idades de 1 à 17 anos). (vide **POSOLOGIA MODO DE USAR**).

REFERÊNCIAS

- 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 anaesthesia*. Anaesthesia. 1998 Oct;53(10):960-4. doi: 10.1046/j.1365-2044.1998.00526.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 for 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

Farmacodinâmica

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

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

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

Farmacocinética

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 (cápsulas). A meia-vida de absorção é $0,38 \pm 0,18$ h. Uma comparação das áreas sob as curvas de concentração sérica de tramadol (AUC) após administração oral e i.v. mostra uma biodisponibilidade de $68 \pm 13\%$ para cloridrato de tramadol cápsulas. Comparado com outros analgésicos opioides a biodisponibilidade absoluta de cloridrato de tramadol cápsulas é extremamente alta.

Picos de concentração sérica são atingidos após 2 horas da administração de cloridrato de tramadol cápsulas. Após administração de 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 ($Vd, \beta(\text{beta}) = 203 \pm 40 \text{ L}$) 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 $13,3 \pm 4,9 \text{ h}$ (tramadol) e $18,5 \pm 9,4 \text{ h}$ (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3 h e 36 h, respectivamente.

Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina $< 5 \text{ mL/minuto}$), os valores foram $11 \pm 3,2 \text{ h}$ e $16,9 \pm 3 \text{ h}$; em um caso extremo $19,5 \text{ h}$ e $43,2 \text{ h}$, 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 ($5,4 - 9,6 \text{ h}$), 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 **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-ALTRA-PCPI	2-8 anos	1-2 mg/kg i.v.	104	Dose única ^a
TRAM-PEDS-001 / TRAM-PEDS-006	7-16 anos	1-2 mg/kg p.o	38	Dose única
TRAM-PEDS-007	8-15 anos	1-2 mg/kg p.o	17 ^b	4 vezes ao dia (a cada 6h), 3 dias ^c .

i.v. = intravenoso

p.o. = oral

^a Amostragem esparsa.

^b Número de sujeitos disponíveis para avaliação farmacocinética.

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

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

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

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

^a Fontes para os dados de administração oral: grupo etário 7-11 anos e 12-16 anos TRAM-PEDS-001 / TRAM-PEDS-006; adultos TRAMAP PHI 002, valores normalizados pela dose.

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

Cl/F/w = clearance oral corrigido pelo peso

C_{tot} = clearance total

NA = não disponível

N = número de sujeitos

SD = desvio padrão

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

Dados de Segurança Pré-Clinicos

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. 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

Este medicamento 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.

Este medicamento é contraindicado a pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias.

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

Este medicamento 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 na gravidez: C

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento 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.

Este medicamento 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 deste medicamento excederem a dose diária máxima recomendada (400 mg). Este medicamento 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. Este medicamento 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 este medicamento deve ser realizado somente por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

Este medicamento 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

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.

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 deste medicamento.

Fertilidade

A vigilância pós comercialização não sugere um efeito de tramadol sobre a fertilidade (vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados de Segurança Pré-clínicos**).

Categoria de risco de gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Este medicamento 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 este medicamento.

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.

Este medicamento 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 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 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-demetilização) e provavelmente também do metabólito ativo O-demetilado. A importância clínica de tal interação não foi estudada. Em um número limitado de estudos a aplicação pré ou pós-operatória do antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrona aumentou a necessidade de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

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.

Este medicamento apresenta-se na forma de uma cápsula gelatinosa dura, de coloração verde e alaranjada.

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, este medicamento deve ser administrado como segue:

Posologia

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.

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

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

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: ≥ 10%

Comum: ≥ 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 hepato biliares

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 ou formulações de liberação prolongada.

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.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0310

Farmacêutico Responsável: **Dr. Luiz Donaduzzi**

CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor

0800-709-9333

cac@pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES	VP VPS	Embalagem com 10, 30, 50, 60, 90, 100, 150, 200, 300, 500 ou 800 cápsulas duras.
08/07/2021	2653782/21-9	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Embalagem com 10, 30, 50, 60, 90, 100, 150, 200, 300, 500 ou 800 cápsulas duras.
1399116/20-7	05/05/2020	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	Embalagem com 10, 30, 50, 60, 90, 100, 150, 200, 300, 500 ou 800 cápsulas duras.