

cloridrato de tramadol

Bula para profissional da saúde

Cápsulas duras

50mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de tramadol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

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

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

cloridrato de tramadol50 mg

excipiente q.s.p1 cápsula

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

O cloridrato de tramadol foi administrado em dose única e oral de 50, 75 e 100 mg a pacientes com dores geradas após procedimentos cirúrgicos e cirurgias bucais (extração de molares impactados).

Em um modelo de dose única em dor após cirurgia bucal, em muitos pacientes o alívio da dor foi alcançado com doses de 50 e 75 mg do cloridrato de tramadol. A dose de 100 mg de cloridrato de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60 mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650 mg de ácido acetilsalicílico com 60 mg de fosfato de codeína.

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

População pediátrica

Um total de 579 pacientes pediátricos na faixa etária de 1 a 17 anos, incluindo 320 indivíduos com menos de 5 anos, foram tratados com tramadol administrado por via enteral ou parenteral e forneceram dados de eficácia em ensaios clínicos patrocinados pelos originadores do tramadol. Destes 579 indivíduos, 209 indivíduos participaram em ensaios randomizados duplo-cegos, 40 em um ensaio não controlado duplo-cego, 80 em um ensaio não controlado, duplo-cego, randomizado, dose única, multicêntrico, 25 em um ensaio aberto randomizado, 65 em um estudo aberto multicêntrico, 40 em um estudo aberto, multidose, multicêntrico, não comparativo e 7 em uma avaliação aberta. As indicações para o tratamento da dor foram dor após cirurgia (frequentemente abdominal) em pelo menos 370 indivíduos, dor após extrações dentárias cirúrgicas em 31 indivíduos, dor devido a fraturas, queimaduras e outros traumas em até 65 indivíduos e condições dolorosas propensas a requerer tratamento analgésico por pelo menos 7 dias em 113 indivíduos.

Em doses únicas de até 2 mg/kg ou doses múltiplas de até 8 mg/kg por dia (ou 400 mg por dia seja qual for a menor), a eficácia do tramadol foi superior ao placebo e superior ou igual a nalbufina, petidina ou dose baixa de morfina.

Investigadores independentes inscreveram mais de 1400 indivíduos na faixa etária de neonatos a 17 anos em ensaios com tramadol em dose única ou em dose múltipla.

Mais de 500 indivíduos receberam doses múltiplas de tramadol, principalmente na faixa de dose de 1 mg/kg a 2 mg/kg. Estes ensaios confirmaram a eficácia do tramadol sem sinais de que a eficácia pode diminuir ao longo do tempo nesta população de pacientes.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA-02-27:

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

Número de pacientes: N=60 e NT=31

Idade: 3. -8 anos

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

Via de administração: Oral

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

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

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

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

Publicado em: Roelofse and Payne, 1999.

Ensaio clínico: TRAM-PEDS-005

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

Número de pacientes: N=80 e NT=80

Idade: 7-16 anos

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

Via de administração: Oral

Controle: Não

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

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

Publicada em: Finkel et al., 2002.

Ensaio clínico: TRAM-PEDS-008

Desenho: Estudo aberto não controlado.

Número de pacientes: N=113 e NT=113

Idade: 6-16 anos

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

Via de administração: Oral

Controle: Não

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

Resultado: Tramadol foi bem tolerado por crianças de 7-16 anos com uma variedade de condições dolorosas por 7- 30 dias de duração.

Os eventos adversos foram considerados pelos investigadores de forma geral com gravidade leve ou moderada.

Publicado em: Rose et al., 2003.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA86-04-95:

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

Número de pacientes: N=40 e NT=40

Idade: 5-12 anos

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

Via de administração: I.V. ou Oral

Controle: Não

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

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

Publicado em: Não publicado no domínio público.

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

Referências bibliográficas

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

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

A farmacocinética de cloridrato de tramadol comprimidos e solução oral, não é significativamente diferente de cloridrato de tramadol cápsulas com respeito à extensão da biodisponibilidade como medida pela ASC. 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 cloridrato de tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual [V_d , β (beta) = 203 ± 40 L] e cerca de 20% ligam-se às proteínas plasmáticas. O cloridrato de tramadol atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica. Pequenas quantidades de cloridrato de tramadol e do derivado O-desmetil são encontradas no leite materno (0,1% e 0,02% da dose aplicada, respectivamente).

A inibição das isoenzimas CYP3A4 e/ou CYP2D6 envolvidas na biotransformação de cloridrato de tramadol pode afetar a concentração plasmática de cloridrato de tramadol ou seus metabólitos ativos. Até o momento, não foram observadas interações clinicamente relevantes. O cloridrato de tramadol e seus metabólitos são quase completamente excretados via renal. A excreção urinária cumulativa é 90% da radioatividade total da dose administrada. A meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) é de aproximadamente 6 horas, independentemente do modo de administração. Em pacientes com mais de 75 anos de idade, pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4. Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vidas de eliminação são de $13,3 \pm 4,9$ h cloridrato de tramadol e $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3 h e 36 h, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 5 ml/minuto), os valores foram $11 \pm 3,2$ h e $16,9 \pm 3$ h; em um caso extremo 19,5 h e 43,2 h, respectivamente.

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

O cloridrato de tramadol tem um perfil farmacocinético linear dentro da faixa de dose terapêutica.

A relação entre concentrações séricas e o efeito analgésico é dose-dependente, mas varia consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100-300 ng/ml é usualmente eficaz.

População pediátrica

Uma visão geral dos estudos farmacocinéticos em pacientes pediátricos realizados no desenvolvimento do tramadol é fornecida na Tabela 1.

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

A farmacocinética do tramadol e do O-desmetiltramadol após a administração intravenosa de dose única a indivíduos com idades entre 1 ano e 8 anos foi geralmente semelhante à dos adultos quando ajustada a dose pelo peso corporal, com uma maior variabilidade entre

indivíduos na população pediátrica (vide Tabelas 1 e 2).

Recomenda-se o uso de uma dosagem relacionada com o peso corporal para a administração de tramadol na faixa etária de 1 a 12 anos (vide Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Em crianças com menos de 1 ano de idade, a farmacocinética do tramadol e do O-

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

Tabela 1: Estudos clínicos realizados no desenvolvimento com resultados farmacocinéticos para tramadol em população pediátrica

Fonte	Idade	Dose e via de administração de cloridrato de tramadol	Número de indivíduos	Regime e duração
WIS-AL-TRA-PCP1	2-8 anos	1-2 mg/kg i.v.	104	Dose única ^a
TRAM-PEDS-001 / TRAM-PEDS-006	7-16 anos	1-2 mg/kg p.o	38	Dose única
TRAM-PEDS-007	8-15 anos	1-2 mg/kg p.o	17 ^b	4 vezes ao dia (a cada 6h), 3 dias ^c .

i.v. = intravenoso

p.o. = oral ^a Amostragem esparsa.

^b Número de sujeitos disponíveis para avaliação farmacocinética.

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

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

Administração oral ^a	7-11 anos Média (SD)		12-16 anos Média (SD)		Adultos Média (SD)	
	Mulher (N=7)	Homem (N=8)	Mulher (N=9)	Homem (N=13)	Mulher (N=10)	Homem (N=8)
<i>Tramadol</i>						

Cl/F/w [mL/min·kg]	10,66 (1,48)	15,37 (4,20)	14,71 (4,10)	12,24 (7,85)	7,93 (2,62)	10,72 (2,04)
t _{1/2} (h)	5,07 (0,71)	4,47 (0,99)	4,87 (0,72)	5,37 (1,31)	5,30 (1,03)	4,92 (0,49)
<i>O-desmetiltramadol</i>						
Cl/F/w [mL/min·kg]	45,5 (14,5)	62,3 (24,3)	38,0 (14,6)	39,4 (22,9)	NA	NA
t _{1/2} (h)	6,45 (1,35)	5,28 (1,50)	5,50 (0,60)	7,51 (1,99)	NA	NA

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

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

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

Cl/F/w = clearance oral corrigido pelo peso

Cl_{ot} = clearance total

NA = não disponível

N = número de sujeitos SD = desvio padrão

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

Dados de Segurança Pré-Clínicos

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

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de cloridrato de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal.

Os problemas com a prole foram distúrbios de ossificação e retardo na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina e feminina não foi afetada nos estudos toxicológicos necessários para o registro do cloridrato de tramadol. Dados publicados sugerem uma influência desfavorável do cloridrato de tramadol na função sexual e testicular masculina de roedores, resultando em potenciais prejuízos na fertilidade. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125 mg/kg e anomalias esqueléticas na

prole.

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é contraindicado:

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

Gravidez e amamentação

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

O cloridrato de tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

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

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

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

Tolerância e transtorno por uso de opioides (abuso e dependência)

A tolerância, a dependência física, psicológica e o transtorno por uso de opioides (TUO) podem desenvolver após a administração repetida de opioides. Uma dose mais alta e uma duração mais longa do tratamento opioides podem aumentar o risco de desenvolvimento de TUO. O abuso ou uso indevido intencional de opioides podem resultar em overdose e/ou morte. O risco de desenvolver TUO é maior em pacientes com histórico pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de transtornos por uso de substâncias (incluindo transtorno por uso de álcool), em usuários atuais de tabaco ou em pacientes com histórico pessoal de outros transtornos de saúde mental (por exemplo, depressão maior, ansiedade e transtornos de personalidade).

Antes de iniciar e durante o tratamento com cloridrato de tramadol, os objetivos e um plano de descontinuação devem ser acordados com o paciente (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Antes e durante o tratamento, o paciente também deve ser informado sobre os riscos e sinais de TUO. Se esses sinais ocorrerem, o paciente deve ser aconselhado a entrar em contato com o médico

O paciente precisará ser monitorado quanto aos sinais de comportamento de busca de medicamentos (por exemplo, solicitações muito precoces de renovação de prescrição). Isso inclui a revisão de opioides concomitantes e drogas psicoativas (como benzodiazepínicos). Para pacientes com sinais e sintomas de TUO, deve-se considerar a possibilidade de consultar um especialista em

dependência. .

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

Distúrbios de respiração associados ao sono

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

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas no início do tratamento, quando a dose é alterada, quando ele mudar de outro analgésico para este medicamento, se ele também usa outros medicamentos que agem no cérebro ou se consumir álcool, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

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

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Estudos em animais revelaram que o cloridrato de tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O cloridrato de tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de cloridrato de tramadol em mulheres grávidas. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez. O cloridrato de tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

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

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

Lactação

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

Fertilidade

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

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de tramadol não deve ser combinado com inibidores da MAO.

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

Medicamentos de ação central/depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool e narcóticos O uso concomitante de cloridrato de tramadol com medicamentos sedativos, como benzodiazepínicos ou outros depressores respiratórios ou do SNC (outros opioides, antitussígenos ou tratamentos de substituição, barbitúricos, antipsicóticos, anti-histamínicos H1, álcool) aumenta o risco de depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor aditivo do SNC (vide Seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

O uso concomitante de cloridrato de tramadol com gabapentinóides (gabapentina e pregabalina) pode resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma ou morte.

Portanto, se for tomada a decisão de prescrever cloridrato de tramadol concomitantemente com depressores respiratórios ou do SNC, a menor dose eficaz de cloridrato de tramadol deve ser usada, e a duração do tratamento concomitante deve ser a mais curta possível.

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.

Anticolinérgicos

A administração concomitante de opioides com anticolinérgicos ou medicamentos com atividade anticolinérgica pode resultar em aumento dos efeitos adversos anticolinérgicos.

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

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

- Clônus espontâneo;
- Clônus induzível ou ocular com agitação ou diaforese;
- Tremor e hiperreflexia;
- Hipertonia e temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ 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 cloridrato de tramadol concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) deve ser cuidadosamente monitorado, devido a relatos de aumento no tempo de protrombina (INR) com maior sangramento e de equimoses em alguns pacientes. Outros fármacos inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo de cloridrato de tramadol (N-demetilação) e provavelmente também do metabólito ativo O-demetilado. A importância clínica de tal interação não foi estudada.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Cuidados de armazenamento

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 a 30 °C) e protegido da luz e umidade.

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

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

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

Aspecto físico/Características organolépticas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

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

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

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:

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

Crianças

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

Método de administração

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

Pacientes Idosos

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

ser aumentado de acordo com os requerimentos do paciente.

Pacientes com Insuficiência Renal / diálise e hepática

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

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

Duração do Tratamento

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação muito comum: $\geq 10\%$

Reação comum: $\geq 1\%$ e $< 10\%$

Reação incomum: $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Reação rara: $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$

Reação muito rara: $< 0,01\%$

Desconhecida: não pode ser estimada pelos dados disponíveis.

Transtornos cardíacos

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

Rara: bradicardia.

Investigações

Rara: aumento na pressão sanguínea.

Transtornos vasculares

Incomum: regulação cardiovascular (hipotensão postural ou colapso cardiovascular).

Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

Transtornos endócrinos

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

Transtornos de metabolismo e nutrição

Rara: alterações no apetite.

Desconhecida: hipoglicemia

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

Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino Rara: depressão respiratória, dispneia.

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

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

Desconhecida: síndrome da apneia central do sono.

Transtornos do sistema nervoso

Muito comum: tontura.

Comum: dor de cabeça, sonolência.

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

Convulsão ocorreu principalmente após a administração de altas doses de cloridrato de tramadol ou após o tratamento concomitante

com fármacos que podem diminuir o limiar para crise convulsiva.

Transtornos psiquiátricos

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

Reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de tramadol podendo variar individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex.: comportamento de decisão, problemas de percepção).

Pode ocorrer dependência da droga.

Os sintomas das reações de abstinência, similares àquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrintestinais. Outros sintomas que foram vistos muito raramente com a descontinuação de cloridrato de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, zumbido e sintomas não usuais do SNC (como confusão, ilusões, despersonalização, desrealização, paranoia).

Transtornos do olho

Rara: miose, midríase, visão turva.

Transtornos gastrintestinais

Muito comum: náusea.

Comum: constipação, boca seca, vômito.

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

Transtornos da pele e tecidos subcutâneos

Comum: hiperidrose.

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

Transtornos músculo esqueléticos e dos tecidos conectivos

Rara: fraqueza motora.

Transtornos hepatobiliares

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

Transtornos do trato urinário e renal

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

Transtornos do sistema imune

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

Transtornos gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

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 causada pelo tramadol 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 gastrintestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica é recomendada somente dentro de 2 horas após a ingestão de cloridrato de tramadol. A descontaminação gastrintestinal mais tarde pode ser útil no caso de intoxicação com quantidades excepcionalmente grandes ou formulações de liberação prolongada.

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1251

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 17/12/2025.

BULA FABRICAÇÃO CRISTÁLIA

Fabricado por:

Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

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

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

BULA FABRICAÇÃO EUROFARMA

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

Produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

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



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/10/2018	1017533184	10459 - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	- -	-	-	-	VP/VPS	Cápsulas duras 50 mg
23/04/2021	1554418214	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	Cápsulas duras 50 mg
21/06/2021	2397547210	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações 3. Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres Legais	VP/VPS	Cápsulas duras 50 mg
10/02/2021	0506503/22-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP/VPS	Cápsulas duras 50 mg
01/06/2022	4240715/22-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP/VPS	Cápsulas duras 50 mg
19/02/2024	0190177/24-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose Dizeres Legais	VPS	Cápsulas duras 50 mg

NA	NA	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	2.Resultados de eficácia 3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas 10. Superdose Dizeres legais	VPS	Cápsulas duras 50 mg
----	----	--	---	---	---	---	---	-----	-------------------------

cloridrato de tramadol

Bula para profissional da saúde

Solução Oral

100 mg/mL

cloridrato de tramadol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

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

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução oral contém:

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

veículo q.s.p..... 1 mL

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

Cada mL da solução equivale a 40 gotas.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

O cloridrato de tramadol foi administrado em dose única e oral de 50, 75 e 100 mg a pacientes com dores geradas após procedimentos cirúrgicos e cirurgias bucais (extração de molares impactados).

Em um modelo de dose única em dor após cirurgia bucal, em muitos pacientes o alívio da dor foi alcançado com doses de 50 e 75 mg de cloridrato de tramadol. A dose de 100 mg de cloridrato de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60 mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650 mg de ácido acetilsalicílico com 60 mg de fosfato de codeína.

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

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, multidoses, multicêntrico, não comparativo e 7 em uma avaliação aberta. As indicações para o tratamento da dor foram dor após cirurgia (frequentemente abdominal) em pelo menos 370 indivíduos, dor após extrações dentárias cirúrgicas em 31 indivíduos, dor devido a fraturas, queimaduras e outros traumas em até 65 indivíduos e condições dolorosas propensas a requerer tratamento analgésico por pelo menos 7 dias em 113 indivíduos.

Em doses únicas de até 2 mg/kg ou doses múltiplas de até 8 mg/kg por dia (ou 400 mg por dia seja qual for a menor), a eficácia do tramadol foi superior ao placebo e superior ou igual a nalbufina, petidina ou dose baixa de morfina.

Investigadores independentes inscreveram mais de 1400 indivíduos na faixa etária de neonatos a 17 anos em ensaios com tramadol em dose única ou em dose múltipla.

Mais de 500 indivíduos receberam doses múltiplas de tramadol, principalmente na faixa de dose de 1 mg/kg a 2 mg/kg. Estes ensaios confirmaram a eficácia do tramadol sem sinais de que a eficácia pode diminuir ao longo do tempo nesta população de pacientes.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA-02-27:

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

Número de pacientes: N=60 e NT=31

Idade: 3. -8 anos

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

Via de administração: Oral

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

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

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

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

Publicado em: Roelofse and Payne, 1999.

Ensaio clínico: TRAM-PEDS-005

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

Número de pacientes: N=80 e NT=80

Idade: 7-16 anos

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

Via de administração: Oral

Controle: Não

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

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

Publicada em: Finkel et al., 2002.

Ensaio clínico: TRAM-PEDS-008

Desenho: Estudo aberto não controlado.

Número de pacientes: N=113 e NT=113

Idade: 6-16 anos

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

Via de administração: Oral

Controle: Não

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

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

Publicado em: Rose et al., 2003.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA86-04-95:

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

Número de pacientes: N=40 e NT=40

Idade: 5-12 anos

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

Via de administração: I.V. ou Oral

Controle: Não

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

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

Publicado em: Não publicado no domínio público.

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

Referências bibliográficas

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

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

de cloridrato de tramadol é absorvido após administração oral (cloridrato de tramadol cápsulas). A meia-vida de absorção é $0,38 \pm 0,18$ h.

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

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

A farmacocinética de cloridrato de tramadol comprimidos e solução oral, não é significativamente diferente de cloridrato de tramadol cápsulas com respeito à extensão da biodisponibilidade como medida pela ASC. Há uma diferença de 10% na $C_{\max}$ entre cloridrato de tramadol cápsulas e cloridrato de tramadol comprimidos. O tempo para atingir $C_{\max}$ 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 cloridrato de tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual [V_d , β (beta) = 203 ± 40 L] e cerca de 20% liga-se às proteínas plasmáticas. O cloridrato de tramadol atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica. Pequenas quantidades de cloridrato de tramadol e do derivado O-desmetil são encontradas no leite materno (0,1% e 0,02% da dose aplicada respectivamente).

A inibição das isoenzimas CYP3A4 e/ou CYP2D6 envolvidas na biotransformação de cloridrato de tramadol pode afetar a concentração plasmática de cloridrato de tramadol ou seus metabólitos ativos. Até o momento, não foram observadas interações clinicamente relevantes. O cloridrato de tramadol e seus metabólitos são quase completamente excretados via renal. A excreção urinária cumulativa é 90% da radioatividade total da dose administrada. A meia-vida de eliminação $t_{1/2,\beta}$ é de aproximadamente 6 horas, independentemente do modo de administração. Em pacientes com mais de 75 anos de idade, pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4. Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vidas de eliminação são de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) e $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3 h e 36 h, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina < 5 mL/minuto), os valores foram $11 \pm 3,2$ h e $16,9 \pm 3$ h; em um caso extremo 19,5 h e 43,2 h, respectivamente.

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

O cloridrato de tramadol tem um perfil farmacocinético linear dentro da faixa de dose terapêutica.

A relação entre concentrações séricas e o efeito analgésico é dose-dependente, mas varia consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100 – 300 ng/mL é usualmente eficaz.

População pediátrica

Uma visão geral dos estudos farmacocinéticos em pacientes pediátricos realizados no desenvolvimento do tramadol é fornecida na Tabela 1.

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

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

Recomenda-se o uso de uma dosagem relacionada com o peso corporal para a administração de tramadol na faixa etária de 1 a 12 anos (vide Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Em crianças com menos de 1 ano de idade, a farmacocinética do tramadol e do O-

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

Tabela 1: Estudos clínicos realizados no desenvolvimento com resultados farmacocinéticos para tramadol em população pediátrica

Fonte	Idade	Dose e via de administração de cloridrato de tramadol	Número de indivíduos	Regime e duração
WIS-AL-TRA-PCP1	2-8 anos	1-2 mg/kg i.v.	104	Dose única ^a
TRAM-PEDS-001 / TRAM-PEDS-006	7-16 anos	1-2 mg/kg p.o	38	Dose única
TRAM-PEDS-007	8-15 anos	1-2 mg/kg p.o	17 ^b	4 vezes ao dia (a cada 6h), 3 dias ^c .

i.v. = intravenoso

p.o. = oral a Amostragem esparsa.

b Número de sujeitos disponíveis para avaliação farmacocinética.

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

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

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

Administração intravenosa ^b	Adultos Média (SD) (N=18)
--	---------------------------------

<i>Tramadol</i>	
C_{lot} [mL/min·kg]	7,02 (1,61)
$t_{1/2}$ [h]	5,73 (1,11)
<i>O-desmetiltramadol</i>	
$t_{1/2}$ [h]	6,65 (0,99)

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

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

Cl/F/w = clearance oral corrigido pelo peso

Clot = clearance total

NA = não disponível

N = número de sujeitos SD = desvio padrão

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

Dados de Segurança Pré-Clínicos

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

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de cloridrato de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal. Os problemas com a prole foram distúrbios de ossificação e retardo na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina e feminina não foi afetada nos estudos toxicológicos necessários para o registro do cloridrato de tramadol. Dados publicados sugerem uma influência desfavorável do tramadol na função sexual e testicular masculina de roedores, resultando em potenciais prejuízos na fertilidade. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125 mg/kg e anomalias esqueléticas na prole.

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é contraindicado:

- Em pacientes que apresentam hipersensibilidade a 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 e amamentação

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.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê. Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Categoria de risco de gravidez C.

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

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase e por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

O cloridrato de tramadol somente deve ser usado com cautela nos pacientes sensíveis aos opioides.

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

Tolerância e transtorno por uso de opioides (abuso e dependência)

A tolerância e a dependência física e psicológica e o transtorno por uso de opioides (TUO) podem se desenvolver após a administração repetida de opioides. Uma dose mais alta e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolvimento de TUO. O abuso ou uso indevido intencional de opioides podem resultar em overdose e/ou morte. O risco de desenvolver TUO é maior em pacientes com histórico pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de transtornos por uso de substâncias (incluindo transtorno por uso de álcool), em usuários atuais de tabaco ou em pacientes com histórico pessoal de outros transtornos de saúde mental (por exemplo, depressão maior, ansiedade e transtornos de personalidade).

Antes de iniciar e durante o tratamento com cloridrato de tramadol os objetivos e um plano de descontinuação devem ser acordados com o paciente (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Antes e durante o tratamento, o paciente também deve ser

informado sobre os riscos e sinais de TUO. Se esses sinais ocorrerem, o paciente deve ser aconselhado a entrar em contato com o médico.

O paciente precisará ser monitorado quanto aos sinais de comportamento de busca de medicamentos (por exemplo, solicitações muito precoces de renovação de prescrição). Isso inclui a revisão de opioides concomitantes e drogas psicoativas (como benzodiazepínicos). Para pacientes com sinais e sintomas de TUO, deve-se considerar a possibilidade de consultar um especialista em dependência.

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

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas no início do tratamento, quando a dose é alterada, quando ele mudar de outro analgésico para este medicamento, se ele também usa outros medicamentos que agem no cérebro ou se consumir álcool, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

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

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto, cloridrato de tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

Categoria C de risco na gravidez.

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

Lactação

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

Fertilidade

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”).

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: contém sacarose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/mL. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes. Contém sacarina sódica e ciclamato de sódio (edulcorantes).

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.

Medicamentos de ação central/depressores do sistema e narcóticos

O uso concomitante de cloridrato de tramadol com medicamentos sedativos, como benzodiazepínicos ou outros depressores respiratórios ou do SNC (outros opioides, antitussígenos ou tratamentos de substituição, barbitúricos, antipsicóticos, anti-histamínicos H1, álcool) aumenta o risco de depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor aditivo do SNC (vide Seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

O uso concomitante de cloridrato de tramadol com gabapentinóides (gabapentina e pregabalina) pode resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma ou morte.

Portanto, se for tomada a decisão de prescrever cloridrato de tramadol concomitantemente com depressores respiratórios ou do SNC, a menor dose eficaz de cloridrato de tramadol deve ser usada, e a duração do tratamento concomitante deve ser a mais curta possível.

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. Anticolinérgicos

A administração concomitante de opioides com anticolinérgicos ou medicamentos com atividade anticolinérgica pode resultar em aumento dos efeitos adversos anticolinérgicos.

O cloridrato de tramadol pode induzir convulsões e aumentar o potencial de causar convulsões dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da receptação 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 receptação 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;
- Hipertonía e temperatura corporal > 38°C e clônus induzível ou ocular.

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Cuidados de armazenamento

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

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

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

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

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

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

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade

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

Crianças acima de 1 ano de idade

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

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

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

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

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

Método de administração

O cloridrato de tramadol solução oral deve ser tomado com um pouco de líquido puro ou misturado a líquido adoçado, com ou sem alimento.

Conteúdo de cloridrato de tramadol nas gotas únicas:

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

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

Pacientes Idosos

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

Pacientes com Insuficiência Renal/diálise e Hepática

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

Duração do Tratamento

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação muito comum: $\geq 10\%$

Reação comum: $\geq 1\%$ e $< 10\%$

Reação incomum: $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Reação rara: $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$

Reação muito rara: $< 0,01\%$

Desconhecida: não pode ser estimada pelos dados disponíveis.

Transtornos cardíacos

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

Rara: bradicardia.

Investigações

Rara: aumento na pressão sanguínea.

Transtornos vasculares

Incomum: regulação cardiovascular (hipotensão postural ou colapso cardiovascular).

Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

Transtornos endócrinos

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

Transtornos de metabolismo e nutrição

Rara: alterações no apetite.

Desconhecida: hipoglicemia

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

Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino

Rara: depressão respiratória, dispneia.

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

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

Desconhecida: síndrome da apneia central do sono.

Transtornos do sistema nervoso

Muito comum: tontura.

Comum: dor de cabeça, sonolência.

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

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

Transtornos psiquiátricos

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

As reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de cloridrato de tramadol podendo variar individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex.: comportamento de decisão, problemas de percepção).

Pode ocorrer dependência da droga.

Os sintomas das reações de abstinência, similares àquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrintestinais. Outros sintomas que foram vistos muito raramente com a descontinuação de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, zumbido e sintomas não usuais do SNC (como confusão, ilusões, despersonalização, desrealização, paranoia).

Transtornos do olho

Rara: miose, midríase, visão turva.

Transtornos gastrintestinais

Muito comum: náusea.

Comum: constipação, boca seca, vômito.

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

Transtornos da pele e tecidos subcutâneos

Comum: hiperidrose.

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

Transtornos 14usculoesqueléticos e tecidos conectivos

Rara: fraqueza motora.

Transtornos hepatobiliares

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

Transtornos do trato urinário e renal

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

Transtornos do Sistema imune

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

Transtornos gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE**Sintomas**

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

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 causada pelo tramadol é a **naloxona**. Em experimentos animais, a naloxona não apresentou efeito no caso de convulsões. Em tais casos, deve-se administrar **diazepam** intravenosamente.

No caso de intoxicações com as formulações orais, a descontaminação gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica é recomendada somente dentro de 2 horas após a ingestão de tramadol. A descontaminação gastrointestinal mais tarde pode ser útil no caso de intoxicação com quantidades excepcionalmente grandes ou formulações de liberação prolongada. O tramadol é minimamente eliminado do soro por diálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com cloridrato de tramadol, apenas com hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado para desintoxicação.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1251

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 17/12/2025.

BULA FABRICAÇÃO CRISTÁLIA**Fabricado por:**

Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

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

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

BULA FABRICAÇÃO EUROFARMA**Registrado por:**

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

Produzido por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 - Itapevi - SP



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/10/2018	1017533184	10459- GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	Solução oral 100 mg/mL
22/01/2020	0212901/20- 9	10452 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	Solução oral 100 mg/mL
23/04/2021	1554418214	10452 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas	VPS	Solução oral 100 mg/mL
21/06/2021	2397547210	10452 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	Solução oral 100 mg/mL
10/02/2021	0506503/22- 4	10452 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2022	0165403/22-9	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós- Registro - CLONE	-	Dizeres legais	VPS	Solução oral 100 mg/mL
01/11/2023	1200944/23- 2	10452 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10452 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Composição 3 - Características Farmacológicas 5 - Advertências e Precauções 9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	Solução oral 100 mg/mL
19/02/2024	0190177/24- 1	10452 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-			-	VPS	Solução oral 100 mg/mL

		10452 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	2.Resultados e eficácia 3.Características farmacológicas 4.Contraindicações 5.Advertências e precauções 6.Interações medicamentosas 7.Cuidados de conservação do medicamento 9.Reações adversas 10.Superdose	VPS	Solução oral 100 mg/mL
--	--	--	---	---	---	---	---	-----	------------------------------