cloridrato de tramadol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

TEUTO

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 50mg/mL
Embalagem contendo 60 ampolas com 1mL.

Solução injetável 100mg/2mL
Embalagem contendo 60 ampolas com 2mL.

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável de 50mg/mL contém:
cloridrato de tramadol..50mg
Veículo q.s.p...1mL
Excipientes: acetato de sódio e água para injetáveis.

Cada 2mL da solução injetável 100mg/2mL contém:
cloridrato de tramadol..100mg
Veículo q.s.p...2mL
Excipientes: acetato de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

O tramadol foi administrado em dose única e oral de 50, 75 e 100mg a pacientes com dores geradas após procedimentos cirúrgicos e cirurgias bucais (extração de molares impactados).
Em um modelo de dose única em dor após cirurgia bucal, em muitos pacientes o alívio da dor foi alcançado com doses de 50 e 75mg de tramadol. A dose de 100mg de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650mg de ácido acetilsalicílico com 60mg de fosfato de codeína.
O tramadol foi estudado em três estudos clínicos controlados, a longo prazo, envolvendo um total de 820 pacientes, onde 530 deles receberam tramadol. Pacientes com uma variedade de condições de dor crônica foram estudados em um estudo clínico duplo-cego com duração de um a três meses.
Doses diárias médias de aproximadamente 250mg de tramadol em doses divididas foram geralmente comparáveis a cinco doses diárias de 300mg de paracetamol com 30mg de fosfato de codeína, a cinco doses diárias de 325mg de ácido acetilsalicílico com 30mg de fosfato de codeína ou a duas ou três doses diárias de 500mg de paracetamol com 5mg de cloridrato de oxicodona.

População pediátrica

Um total de 579 pacientes pediátricos na faixa etária de 1 a 17 anos, incluindo 320 indivíduos com menos de 5 anos, foram tratados com tramadol administrado por via enteral ou parenteral e forneceram dados de eficácia em ensaios clínicos patrocinados pelos originadores do tramadol.
Destes 579 indivíduos, 209 indivíduos participaram em ensaios randomizados, duplo-cegos 40 em um ensaio não controlado duplo-cego, 80 em um ensaio não controlado, duplo-cego, randomizado, dose única, multicêntrico, 25 em um ensaio aberto randomizado, 65 em um estudo aberto multicêntrico, 40 em um estudo aberto, multidose, multicêntrico, não comparativo e 7 em uma avaliação aberta. As indicações para o tratamento da dor foram dor após cirurgia (frequentemente abdominal) em pelo menos 370 indivíduos, dor após extrações dentárias cirúrgicas em 31 indivíduos, dor devido a fraturas, queimaduras e outros traumas em até 65 indivíduos e condições dolorosas propensas a requerer tratamento analgésico por pelo menos 7 dias em 113 indivíduos.
Em doses únicas de até 2mg/kg ou doses múltiplas de até 8mg/kg por dia (ou 400mg 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 1.400 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 1mg/kg a 2mg/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 N_T=31
Idade: 3-8 anos
Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 1,5mg/kg dose única
Via de administração: Oral
Controles: Solução em gotas de placebo administrada por via oral junto ao midazolam 0,5mg/kg de peso corporal como pré-medicação.
Objetivo primário: Investigar a eficácia e segurança do tramadol quando adicionado ao midazolam para analgesia pós-operatória em crianças submetidas a extração dentária sob anestesia geral.
Resultado: Este estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e centro único investigou a eficácia analgésica pós-operatória de tramadol em gotas quando administrado em conjunto ao midazolam pré-operatório em crianças submetidas à cirurgia dentária significativa. Com base em ambos, analgesia satisfatória e nenhuma necessidade de medicação de resgate nas duas primeiras horas de pós operatório, tramadol foi significativamente superior ao placebo. É importante ressaltar que a analgesia foi obtida sem qualquer efeito na saturação de oxigênio da hemoglobina, e ambos os regimes foram igualmente bem tolerados.
Assim, tramadol adicionado ao midazolam é seguro e eficaz em crianças submetidas a cirurgia de extração dentária extensiva.
Publicado em: Roelofse and Payne, 1999.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA-01-27
Desenho: Os efeitos respiratórios do tramadol em crianças sob anestesia com halotano – Uma comparação duplo-cega, controlada por placebo com petidina.
Número de pacientes: N=88 e N_T=44
Idade: 1-10 anos
Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 1mg/kg, 2mg/kg dose única
Via de administração: I.V.
Controles: Placebo i.v. ou petidina
Objetivo Primário: Determinação da propensão de tramadol para induzir depressão respiratória em relação à petidina e ao placebo (soro fisiológico normal) + observação de recuperação pós-operatória e alívio da dor.
Resultados: Administração intravenosa de tramadol (1mg/kg de peso corporal-analgesicamente equipotente à dose de petidina – ou 2mg/kg de peso corporal - duas vezes mais potente que a dose de petidina) tem um efeito significativamente menos pronunciado no sistema respiratório do que a petidina numa dose de 1mg/kg de peso corporal.
Publicado em: Boesenberg and Ratcliffe, 1998.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA-PCP-1
Desenho: Estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, para comparar a eficácia analgésica e a segurança do tramadol e da morfina ambos via intravenosa no tratamento da dor pós-operatória em crianças.
Número de pacientes: N=150 e N_T=104
Idade: 2-8 anos
Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 1-2mg/kg dose única
Via de administração: I.V.
Controle: morfina 0,1-0,2mg/kg i.v.
Objetivo Primário: Avaliar a eficácia analgésica e tolerabilidade do tramadol e morfina administradas via intravenosa para o tratamento da dor pós-operatória após cirurgia abdominal ou urológica em crianças.
Resultados: Os resultados mostraram que tramadol e morfina demonstraram ser analgésicos eficazes e seguros na dor pós-operatória em crianças. Ao utilizar a Escala Objetiva da Dor, uma hora após o bolus inicial de medicação do estudo, 93,5% dos pacientes tratados com morfina e 77,9% dos pacientes tratados com tramadol responderam ao tratamento.
O estudo mostrou que a dose inicial ótima do bolus para crianças deve ser superior a 1mg de tramadol por kg de peso corporal. O peso corporal ajustado ao consumo total de tramadol versus morfina foi de 10,9 : 1. Como a dosagem máxima do medicamento em questão foi pré-definida neste estudo, a razão referente às dosagens equianalgésicas para tramadol e morfina podem ser ligeiramente maior. Além disso, o estudo demonstrou que tramadol proporcionou alívio adequado da dor nas crianças que são muito ou pouco metabolizadoras.
Publicado em: Habre et al., 2002.

Ensaio clínico: 078N3-404
Desenho: Estudo centro único, duplo-cego com dois grupos paralelos, investiga a eficácia e segurança da nalbufina em comparação com tramadol na dor pós-operatória após a cirurgia em crianças.
Número de pacientes: N=60 e N_T=30
Idade: 1-10 anos
Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 0,75-1mg/kg; máximo 6 doses/24h
Via de administração: I.M.
Controle: nalbufina I.M.
Objetivo primário: Avaliar intensidade da dor e padrão do sono.
Resultados: A intensidade da dor e padrão do sono mostraram mudanças significativas nos valores médios durante as primeiras horas após a injeção. Enquanto a intensidade da dor não diferiu entre os grupos de tratamento, o padrão do sono do grupo da nalbufina foi significantemente diferente do grupo paralelo: 2 horas após a injeção havia mais pacientes adormecidos no grupo tratado com nalbufina. A eficácia clínica (tolerância) foi considerada boa/excelente em 80% (78%) dos pacientes (não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento).
Publicado em: Schaeffer, et al., 1986.

Ensaio clínico: FO-BM-210
Desenho: Duplo-cego, não-controlado, investigação clínica do efeito e segurança do tramadol em administração pediátrica pós-operatória.
Número de pacientes: N=40 e N_T=40
Idade: 2-7 anos
Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 1mg/kg; 2mg/kg, dose única + reinjeção se necessário (máx 6 h)
Via de administração: I.V.
Controle: Não
Objetivo Primário: Estudo para determinar a dose relacionada ao peso para tramadol em faixa etária definida (2-7 anos).
Resultados: A dose intravenosa do tramadol HCL de 2mg/kg forneceu eficácia analgésica superior em comparação à dose de 1mg/kg.
Publicado em: Schaeffer et al., 1989.

Ensaio clínico: TRAM-PEDS-005
Desenho: Estudo duplo-cego, randomizado, dose-única, multicêntrico, não-controlado.
Número de pacientes: N=80 e N_T=80
Idade: 7-16 anos
Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 1mg/kg; 2mg/kg, dose única
Via de administração: Oral
Controle: Não
Objetivo Primário: Segurança e eficácia analgésica de comprimidos de tramadol HCL 50mg (administrados em doses únicas orais de 1mg/kg ou 2mg/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 2mg/kg exigiu aproximadamente metade da analgesia de resgate do que o grupo de 1mg/kg (P = 0,006). O tramadol de 1 ou 2mg/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. O tramadol parece ser eficaz e bem tolerada nessa população pediátrica.
Publicada em: Finkel et al., 2002.

Ensaio clínico: FO-BM-253
Desenho: Estudo clínico randomizado e aberto para comparar a eficácia e segurança de tramadol 2mg/kg em relação a petidina 1mg/kg e a nalbufina 0,1mg/kg em crianças com dor pós-operatória após cirurgia abdominal inferior.
Número de pacientes: N=75 e N_T=25
Idade: 2-12 anos
Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 2mg/kg (doses repetidas até 4mg/kg)
Via de administração: I.M.
Controle: petidina e nalbufina
Objetivo Primário: Determinação da porcentagem de pacientes sem dor ou com dor leve através da escala verbal da dor (VRS) 60 minutos após o início do tratamento analgésico.
Resultados: Todos os 75 pacientes responderam e apresentaram leve ou nenhuma dor 60 minutos depois de começar o tratamento analgésico. O tramadol 2mg/kg parece ser um analgésico eficaz e bem tolerado em crianças com dor pós-operatória.
Publicado em: Barsoum, 1995.

Ensaio clínico: FO-BM-274
Desenho: Estudo aberto, multicêntrico sobre a eficácia e segurança do cloridrato de tramadol no manejo da dor pós-operatória e outras condições de dor aguda em crianças (queimaduras, fraturas, trauma).
Número de pacientes: N=65 e N_T=65
Idade: 1-14 anos
Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 0,89 - 2,08mg/kg (até 5 doses, 1 indivíduo com 8 doses)
Via de administração: I.V.
Controle: Não
Objetivo Primário: Avaliar a eficácia analgésica através da escala verbal da dor (VRS) e a segurança do tramadol.
Resultados: O alívio da dor foi avaliado como "muito bom" ou "bom" em 46 pacientes (83,6%) no controle da dor pós-operatória em 7 avaliações durante 6 horas após a primeira aplicação de tramadol. O alívio da dor foi avaliado como "fraco" em 7 pacientes (12,7%) para uma das sete avaliações. Em um paciente (1,8%) o alívio da dor foi avaliado como "fraco" 30 e 60 minutos depois da primeira administração de tramadol e em 1 paciente o alívio da dor foi avaliado como "fraco" 4 horas depois da primeira administração do tramadol e como "sem efeito" depois de 8 horas.
Publicado em: Não publicado no domínio público.

Ensaio clínico: TRAM-PEDS-008
Desenho: Estudo aberto não controlado.
Número de pacientes: N=113 e N_T=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: O 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 N_T=40
Idade: 5-12 anos
Dose de cloridrato de tramadol: tramadol 2mg/kg (doses repetidas até 8mg/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: O 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 e modo de usar).

Referências Bibliográficas

-Barsoum. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Tramadol, Pethidine and Nalbuphine in Children with Postoperative Pain. 1995.
-Boesenberg and Ratcliffe. The respiratory effects of tramadol in children under halothane anaesthesia; 1998.
-Finkel, et al.. An Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Oral Tramadol Hydrochloride Tablets for the Treatment of Postsurgical Pain in Children. 2002.
-Habre, et al.. Comparison of the analgesic efficacy and safety of tramadol and morphine in postoperative pain in children. 2002.
-Roelofse and Payne. Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. 1999.
-Rose, et al.. Oral tramadol for the treatment of pain of 7-30 days' duration in children. 2003.
-Schaeffer et al.. Investigation of Tramadol for postoperative analgesia in children. 1989.
-Schaeffer; et al.. Nalbuphine and Tramadol for the Control of Postoperative Pain in Children. 1986.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros opioides. Código ATC: N02 AX02.
O tramadol é um analgésico opioide de ação central. É um agonista puro não seletivo dos receptores opioides μ (mi), δ (delta) e κ (kappa), com uma afinidade maior pelo receptor μ (mi). Outros mecanismos que contribuem para o efeito analgésico de tramadol são a inibição da recaptação neuronal de noradrenalina e o aumento da liberação de serotonina.
O tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, as doses analgésicas de tramadol em uma ampla faixa não apresentam efeito depressor sobre o sistema respiratório. Também, a motilidade gastrintestinal é menos afetada. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser leves. Foi relatado que a potência de tramadol é 1/10 a 1/6 da potência da morfina.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intramuscular em humanos, tramadol é rápido e completamente absorvido: o pico médio de concentração sérica ($C_{máx}$) é atingido após 45 minutos, e a biodisponibilidade é quase 100%. Em humanos cerca de 90% de tramadol é absorvido após administração oral (cápsulas). A meia-vida de absorção é 0,38 ± 0,18h.
Uma comparação das áreas sob as curvas de concentração sérica de tramadol (AUC) após administração oral e I.V mostra uma biodisponibilidade de 68 ± 13% para cloridrato de tramadol cápsulas. Comparado com outros analgésicos opioides a biodisponibilidade absoluta de cloridrato de tramadol cápsulas é extremamente alta.
Picos de concentração sérica são atingidos após 2 horas da administração de cloridrato de tramadol cápsulas. Após administração de cloridrato de tramadol comprimidos de liberação prolongada de 100mg o pico de concentração plasmática $C_{máx}$ 141 ± 40ng/mL é atingido após 4,9h.
A farmacocinética de cloridrato de tramadol comprimidos e solução oral não é significantemente diferente daquela de cloridrato de tramadol cápsulas com respeito à extensão da biodisponibilidade como medida pela AUC. Há uma diferença de 10% na $C_{máx}$ entre cloridrato de tramadol cápsulas e cloridrato de tramadol comprimidos. O tempo para atingir a $C_{máx}$ foi 1 hora para cloridrato de tramadol solução oral, 1,5 horas para cloridrato de tramadol comprimidos e 2,2 horas para cloridrato de tramadol cápsulas refletindo a rápida absorção das formas líquidas orais.
O tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual ($V_{d,\beta(beta)}$ = 203 ± 40L) 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 ± 4,9h (tramadol) e 18,5 ± 9,4h (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3h e 36h, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 5mL/minuto), os valores foram 11 ± 3,2h e 16,9 ± 3h; em um caso extremo 19,5h e 43,2h, respectivamente.
Em humanos, o tramadol é metabolizado principalmente por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glicurônico. Somente o O-desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabólitos. Até o momento, onze metabólitos foram detectados na urina. Experimentos em animais demonstraram que O-desmetiltramadol é 2-4 vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida $t_{1/2,\beta}$ (6 voluntários sadios) é de 7,9h (5,4 – 9,6h), bastante similar à meia-vida de tramadol.
O tramadol tem um perfil farmacocinético linear dentro da faixa de dose terapêutica. A relação entre concentrações séricas e o efeito analgésico é dose-dependente, mas varia consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100-300ng/mL é usualmente eficaz.

População pediátrica

Uma visão geral dos estudos farmacocinéticos em pacientes pediátricos realizados no desenvolvimento do tramadol é fornecida na Tabela 1.
A farmacocinética do tramadol e do O-desmetiltramadol após administração oral de dose única e de doses múltiplas a indivíduos com idades entre 7 e 16 anos revelou-se semelhante à dos adultos (vide Tabela 2).
A farmacocinética do tramadol e do O-desmetiltramadol após a administração intravenosa de dose única a indivíduos com idades entre 1 ano e 8 anos foi geralmente semelhante à dos adultos quando ajustada a dose pelo peso corporal, com uma maior variabilidade entre indivíduos na população pediátrica (vide Tabelas 1 e 2).
Recomenda-se o uso de uma dosagem relacionada com o peso corporal para a administração de tramadol na faixa etária de 1 a 12 anos (vide Seção 8. Posologia e modo de usar).
Em crianças com menos de 1 ano de idade, a farmacocinética do tramadol e do O-desmetiltramadol foi investigada, mas não foi totalmente caracterizada. Informações de estudos que incluem essa faixa etária indicam que a taxa de formação de O-desmetiltramadol via CYP2D6 aumenta continuamente em neonatos.
Supõe-se que os níveis adultos da atividade do CYP2D6 sejam atingidos por volta de 1 ano de idade. Além disso, sistemas de glucuronidação imaturos e função renal imatura podem resultar em lenta eliminação e acúmulo de O-desmetiltramadol em crianças com menos de 1 ano de idade. A administração de tramadol a crianças menores de 1 ano não é indicada.

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

Fonte	Idade	Dose e via de administração de cloridrato de tramadol	Número de indivíduos	Regime e duração
WIS-AL-TRA-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)
Tramadol						
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)
O-desmetiltramadol						
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)
Tramadol	
C_{lot} [mL/min·kg]	7,02 (1,61)
$t_{1/2}$ [h]	5,73 (1,11)
O-desmetiltramadol	
$t_{1/2}$ [h]	6,65 (0,99)

[a] Fontes para os dados de administração oral: grupo etário 7-11 anos e 12-16 anos RAM 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 2mg/kg.
Cl/F/w = clearance oral corrigido pelo peso.
C_{lot} = clearance total.
NA = não disponível.
N = número de sujeitos.
SD = desvio padrão.
$t_{1/2}$ = meia-vida de eliminação terminal.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Após a administração repetida oral e parenteral de tramadol por 6-26 semanas em ratos e cães, e após administração oral por 12 meses em cães, testes hematológicos, clínico-químicos e histológicos não demonstraram evidências de alterações relacionadas à substância. Somente ocorreram manifestações no sistema nervoso central após doses altas, consideravelmente acima da dose terapêutica (agitação, salivação, espasmos e redução do ganho de peso).
Ratos e cães toleraram doses orais de 20mg/kg e 10mg/kg de peso corpóreo, respectivamente, e cães toleraram doses retais de 20mg/kg de peso corpóreo, sem qualquer reação.
Em ratos, doses de no mínimo 50mg/kg/dia de tramadol causaram toxicidade materna e

aumento da mortalidade neonatal. Os problemas com a prole foram distúrbios de ossificação e retardo na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina e feminina não foi afetada 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 125mg/kg e anomalias esqueléticas na prole.
Em alguns testes in vitro, houve evidência de efeitos mutagênicos. Estudos in vivo não demonstraram tais efeitos. Até o momento, tramadol pode ser classificado como não mutagênico.
Foram realizados estudos quanto ao potencial tumorigênico do cloridrato de tramadol em ratos e camundongos. O estudo em ratos, não demonstrou evidência de aumento na incidência de tumores devido a essa substância. No estudo em camundongos, houve uma incidência aumentada de adenomas de células hepáticas em animais machos (aumento dose-dependente, não significativo a partir de 15mg/kg) e um aumento nos tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de doses (significativo, mas não dose-dependente).

4. CONTRAINDICAÇÕES
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.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
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.
Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano.

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 tramadol nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de cloridrato de tramadol excederem a dose diária máxima recomendada (400mg). O cloridrato de tramadol pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitantemente outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas. Pacientes com epilepsia, ou aqueles susceptíveis a convulsões, somente devem ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis.
Tolerância e transtorno por uso de opioides (abuso e dependência)
A tolerância, 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, 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 tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.

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 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 gabapentinoides (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 cloridrato de 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, tetrahidrocanabinol).
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 podem causar toxicidade de serotonina. A síndrome da serotonina é possível quando um dos seguintes é observado:
-clônus espontâneo;
-clônus induzível ou ocular com agitação ou diaforese;
-tremor e hiperreflexia;
-hipertonia e temperatura corporal > 38°C e clônus induzível ou ocular.
Após a interrupção de medicamentos serotoninérgicos, geralmente observa-se uma melhora rápida. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.
O tratamento com tramadol concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) deve ser cuidadosamente monitorado, devido a relatos de aumento no tempo de protrombina (INR) com maior sangramento e de equimoses em alguns pacientes.
Outros fármacos inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-demetilação) e provavelmente também do metabólito ativo O-demetilado. A importância clínica de tal interação não foi estudada.
Em um número limitado de estudos a aplicação pré ou pós-operatória do antiemético antagonista 5-HT3 ondansetrona aumentou a necessidade de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.
Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua 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.
Características físicas e organolépticas: Solução límpida e incolor.
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 usar
Passo 1: Posicionamento do ponto OPC e da ampola
1. Localizar e posicionar o ponto colorido para o lado oposto ao seu polegar.
2. Segurar no corpo da ampola, deixando-a na posição de aproximadamente 45 graus, observando a localização do ponto colorido.

Passo 2: Posição adequada dos dedos
1. Posição dos dedos indicador e polegar da outra mão.
-Dedo indicador: envolve a haste da ampola logo acima do balão.
-Ponta do dedo polegar: apoia no estrangulamento (lado oposto ao ponto de tinta e a incisão).
2. Puxe a haste para trás (para si mesmo) com o apoio dos dedos indicador e polegar.

A menor dose efetiva para analgesia deve geralmente ser selecionada. A dose total diária de 400mg de cloridrato de tramadol não deve ser excedida, exceto em circunstâncias clínicas especiais.
Objetivos do tratamento e descontinuação
Antes de iniciar o tratamento com cloridrato de tramadol, uma estratégia de tratamento, incluindo duração e objetivos, e um plano para o término, devem ser acordados com o paciente, de acordo com as diretrizes de controle da dor. Durante o tratamento, deve haver contato frequente entre o médico e o paciente para avaliar a necessidade de continuação, considerar a descontinuação ou ajustar as dosagens, se necessário. Quando um paciente não precisar mais da terapia com cloridrato de tramadol, pode ser aconselhável reduzir a dose gradualmente para evitar sintomas de abstinência. Na ausência de controle adequado da dor, a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão da doença subjacente deve ser considerada (vide Seção 5. Advertências e Precauções).
Podem ocorrer sintomas de abstinência após a interrupção abrupta do tratamento com opioides (vide Seção 9. Reações adversas).
A menos que prescrito de outra forma, cloridrato de tramadol deve ser administrado como segue:

-tramadol solução injetável
Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade
50 – 100mg 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 8mg de cloridrato de tramadol por kg de peso corporal ou 400mg de cloridrato de tramadol, o que for menor, não deve ser excedida.
Método de administração: A solução para injeção deve ser injetada lentamente ou diluída na solução de infusão e infundida.
Alternativamente, cloridrato de tramadol solução injetável pode ser diluído com uma solução para infusão adequada (por exemplo solução de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%) para uso como uma infusão I.V. ou em analgesia controlada pelo paciente (ACP).

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

Tabela 3: Diluição de cloridrato de tramadol solução para injeção

cloridrato de tramadol 50mg solução para injeção + diluente adicionado	cloridrato de tramadol 100mg solução para injeção + diluente adicionado	Concentração da solução diluída para injeção (mg de cloridrato de tramadol/mL)
1mL + 1mL	2mL + 2mL	25,0mg/mL
1mL + 2mL	2mL + 4mL	16,7mg/mL
1mL + 3mL	2mL + 6mL	12,5mg/mL
1mL + 4mL	2mL + 8mL	10,0mg/mL
1mL + 5mL	2mL + 10mL	8,3mg/mL
1mL + 6mL	2mL + 12mL	7,1mg/mL
1mL + 7mL	2mL + 14mL	6,3mg/mL
1mL + 8mL	2mL + 16mL	5,6mg/mL
1mL + 9mL	2mL + 18mL	5,0mg/mL

De acordo com os seus cálculos, diluir o conteúdo da ampola de cloridrato de tramadol adicionando um diluente adequado (por exemplo solução de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%), misturar e administrar o volume calculado da solução diluída. Descartar o excesso de solução para injeção.
Incompatibilidades
O cloridrato de tramadol solução injetável demonstrou ser incompatível (imiscível) com soluções injetáveis de diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam, flunitrazepam, midazolam e tiinitrato de glicerol.
Após a abertura da ampola de cloridrato de tramadol 50mg ou cloridrato de tramadol 100mg solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.
Pacientes idosos
O ajuste de dose não é usualmente necessário em pacientes até 75 anos sem manifestação clínica de insuficiência hepática ou renal.
Em pacientes idosos acima de 75 anos a eliminação pode ser prolongada. Portanto, se necessário, o intervalo entre as doses deve ser aumentado de acordo com os requerimentos do paciente.
Pacientes com insuficiência renal/diálise e hepática
Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática a eliminação de tramadol é atrasada. Nestes pacientes deve-se considerar o uso de intervalos maiores entre as doses de acordo com os requerimentos dos pacientes.
Em casos de insuficiência renal e/ou hepática grave não é recomendado o uso de cloridrato de tramadol comprimidos de liberação prolongada.
Duração do Tratamento
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: ≥ 10%; **Reação comum:** ≥ 1% e <10%; **Reação incomum:** ≥ 0,1% e <1%; **Reação rara:** ≥ 0,01% e < 0,1%; **Reação muito rara:** < 0,01% e **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.
Raras: 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.
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).
Transtornos do olho
Rara: miose, midríase, visão turva.
Transtornos gastrintestinais
Muito comum: náusea.
Comum: constipação, boca seca, vômito.
Incomum: ânsia de vômito, desconforto gastrintestinal (uma sensação de pressão no estômago, distensão abdominal), diarreia.
Transtornos da pele e tecidos subcutâneos
Comum: hiperidrose.
Incomum: reações dérmicas (por ex.: prurido, rash, urticária).
Transtornos musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos
Rara: fraqueza motora.
Transtornos hepatobiliares: Em poucos casos isolados foi relatado aumento nos valores das enzimas hepáticas em associação temporal com uso terapêutico de tramadol.
Transtornos do trato urinário e renal
Rara: distúrbios de micção (disúria e retenção urinária).
Transtornos do sistema imune
Rara: reações alérgicas (como dispneia, broncoespasmo, tosse, edema angioneurótico) e anafilaxia.
Transtornos gerais e condições do local de administração
Comum: fadiga
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa em 04/10/2024.

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, 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 tramadol apenas com hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado para desintoxicação.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
M.S. Nº 1.0270. 0502
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A.
CNPJ . 17.159.229/0001-76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA
CEP 75132-140 - Anápolis - GO
Indústria Brasileira

SAC 0800 62 18 001 | teuto.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA
PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 04/10/2024.

407110/12 CL 1544 - 80/18