

## cloridrato de tramadol

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

### Solução injetável



### IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável 50 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 ampolas de 2 mL.

#### USO ENDOVENOSO/INTRAMUSCULAR/SUBCUTÂNEO (EV/IM/SC)

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

#### COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:  
cloridrato de tramadol.....50 mg  
Veículo: acetato de sódio tri-hidratado 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 100 mg a pacientes com dores geradas após procedimentos cirúrgicos e cirurgias bucais (extração de molares impactados). Em um modelo de dose única em dor após cirurgia bucal, em muitos pacientes o alívio da dor foi alcançado com doses de 50 e 75 mg de tramadol. A dose de 100 mg de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60 mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650 mg de ácido acetilsalicílico com 60 mg de fosfato de codeína.

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

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

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

#### Propriedades farmacocinéticas

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

Uma comparação das áreas sob as curvas de concentração sérica de tramadol (AUC) após administração oral e EV 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 tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual [ $Vd, \beta$ (beta) =  $203 \pm 40$  L] e cerca de 20% liga-se às proteínas plasmáticas.

O tramadol atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica. Pequenas quantidades de tramadol e do derivado O-desmetil são encontradas no leite materno (0,1% e 0,02% da dose aplicada, respectivamente).

A inibição das isoenzimas CYP3A4 e/ou CYP2D6 envolvidos na biotransformação de tramadol pode afetar a concentração plasmática de tramadol ou seus metabólitos ativos. Até o momento, não foram observadas interações clinicamente relevantes.

O tramadol e seus metabólitos são quase completamente excretados via renal. A excreção urinária cumulativa é 90% da radioatividade total da dose administrada.

A meia-vida de eliminação  $t_{1/2, \beta}$  é de aproximadamente 6 horas, independentemente do modo de administração. Em pacientes com mais de 75 anos de idade, pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4. Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vidas de eliminação são de  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) e  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3 h e 36 h, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 5 mL/minuto), os valores foram  $11 \pm 3,2$  h e  $16,9 \pm 3$  h; em um caso extremo 19,5 h e 43,2 h, respectivamente.

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

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

A relação entre concentrações séricas e o efeito analgésico é dose-dependente, mas varia

consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100-300 ng/mL é usualmente eficaz.

#### Dados de segurança pré-clínicos

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

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal. Os problemas com a prole foram distúrbios de ossificação e retardo na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina e feminina não foi afetada. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125 mg/kg e anomalias esqueléticas na prole.

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

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

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à tramadol ou a qualquer componente da fórmula; é também contraindicado nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides e outros psicotrópicos. O cloridrato de tramadol é contraindicado a pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias.

O cloridrato de tramadol não deve ser utilizado em eplepsia não controlada adquadamente com tratamento.

O cloridrato de tramadol não deve ser utilizado para tratamento de abstinência de narcóticos.

#### Gravidez

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

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratibilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente

de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

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

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

O cloridrato de tramadol apresenta um baixo potencial de dependência. No uso em longo prazo, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psíquica. Em pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, o tratamento com cloridrato de tramadol deve ser realizado somente por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

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

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

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

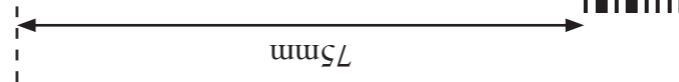
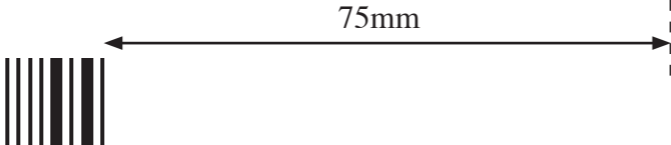
**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

#### Gravidez, lactação e fertilidade

##### Gravidez

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

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



Outros fármacos inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-demetilação) e provavelmente também do metabólito ativo O-desmetilado. A importância clínica de tal interação não foi estudada. Em um número limitado de estudos a aplicação pré ou pós-operatória do antiemético antagonista 5-HT3 ondasetrona aumentou a necessidade de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

**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:** líquido límpido, incolor a levemente amarelado, isento de partículas estranhas visíveis.

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

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

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

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

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

**Crianças acima de 1 ano de idade**

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

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

#### Método de administração

A solução para injeção deve ser injetada lentamente ou diluída na solução de infusão e infundida.

#### Instruções para diluição

**Cálculo do volume da injeção**

1) Calcular a dose total de cloridrato de tramadol (mg) requerida: peso corporal (kg) x dose (mg/kg)

2) Calcular o volume (mL) da solução diluída a ser injetada: dividir a dose total (mg) por

uma concentração apropriada da solução diluída (mg/mL; ver tabela abaixo).

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

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

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

Descartar o excesso de solução para injeção.

#### Incompatibilidades

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

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

#### Pacientes idosos

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

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

Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática a eliminação do tramadol é atrasada.

Nestes pacientes deve-se considerar o uso de intervalos maiores entre as doses de acordo com os requerimentos dos pacientes.

#### Duração do tratamento

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

- muito comum: ≥ 10%

- comum: ≥ 1% e < 10%

- incomum: ≥ 0,1% < 1%

- rara: ≥ 0,01% < 1%

- muito rara: < 0,01%

- desconhecida: não pode ser estimado dos dados disponíveis.

**Transtornos cardíacos**

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

**Transtornos de metabolismo e nutrição**

- rara: alterações no apetite.

**Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino**

- rara: depressão respiratória, dispneia.

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

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

**Transtornos do sistema nervoso**

- muito comum: tontura.

- comum: dor de cabeça, sonolência.

- rara: transtornos da fala, parestesia, tremor, convulsão epileptiforme, contrações musculares involuntárias, coordenação anormal, síncope.

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

**Transtornos psiquiátricos**

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

As reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de tramadol que varia individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex.: comportamento de decisão, problemas de percepção). Pode ocorrer dependência da droga. Os sintomas das reações de abstinência, similares àquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos,

podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrintestinais. Outros sintomas que foram vistos muito raramente com a descontinuação de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesia, 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 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### 10. SUPERDOSE

**Sintomas**

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

**Tratamento**

Aplicar medidas de emergência gerais. Manter aberta a via respiratória (aspiração!), manter a respiração e circulação dependendo dos sintomas. O antídoto no caso de depressão respiratória é a naloxona. Em experimentos animais a naloxona não apresentou efeito no caso de convulsões. Em tais casos, deve-se administrar diazepam endovenosamente.

No caso de intoxicação com formulações orais, a descontaminação gastrintestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica é recomendada somente dentro de 2 horas após a ingestão de tramadol. A descontaminação gastrintestinal 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.**

<b>VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA</b>
Registro MS - 1.0497.1313
<b>UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A</b> Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 - Embu-Guaçu - SP CEP 06900-000    CNPJ 60.665.981/0001-18 Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas - CRF-SP nº 49136
Fabricado na unidade fabril: Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550 Bairro São Cristóvão – Pouso Alegre – MG CEP: 37550-000 - CNPJ: 60.665.981/0005-41 Indústria Brasileira
Embalado por: Anovis Industrial Farmacêutica Ltda Av. Ibirama, 518 - Bairro Jardim Pirajussara Taboão da Serra – SP – CEP: 06785-300 CNPJ: 19.426.695/0001-04 - Indústria Brasileira
SAC 0800 11 1559

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/03/2016.**

