

h cloridrato de tramadol

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:

cloridrato de tramadol

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução injetável

APRESENTAÇÕES:

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

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

USO ADULTO • I.M. / I.V.

COMPOSIÇÃO:

Cada mL de solução injetável contém:

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

Veículo q.s.p.....1mL.....2mL

(acetato triidratado de sódio, ácido clorídrico, água de osmose reversa)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

O tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, de uma maneira geral, doses analgésicas de tramadol não apresentam efeito depressor sobre sistema respiratório.

A motilidade gastrointestinal também não é 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%.

O tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual (V_d, β (beta) = $203 \pm 40L$) 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 meia-vida de eliminação ($t_{1/2, \beta}$) é de aproximadamente 6 horas, independentemente da via de administração. Em pacientes acima de 75 anos

de idade, a meia-vida de eliminação pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4.

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 saudáveis) é de 7,9h (5,4 - 9,6h), bastante similar à meia-vida de tramadol.

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. Em casos de insuficiência renal e hepática, a meia-vida pode ser ligeiramente prolongada. Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vidas de eliminação são de $13,3 \pm 4,9h$ (tramadol) e $18,5 \pm 4,9h$ (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 $11 \pm 3,2h$ e $16,9 \pm 3h$; em um caso extremo 19,5h e 43,2h, respectivamente.

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.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Após a administração repetida parenteral de tramadol por 6 - 26 semanas em ratos e 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).

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 não foi afetada. Após doses elevadas (mínimo de 50mg/kg/dia), as fêmeas sofreram redução na ocorrência de gravidez. 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).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

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.

INDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é indicado para dor de intensidade moderada a grave, de caráter agudo, subagudo e crônico.

CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

MODO DE USAR E CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de usar: vide "Posologia"

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

POSOLOGIA

Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada, ajustando-a à intensidade da dor e sensibilidade individual do paciente.

O esquema posológico recomendado serve como regra geral. A princípio, deve ser selecionada a menor dose analgésica eficaz. O tratamento da dor crônica exige um esquema fixo de dosagem.

As doses usuais diárias recomendadas a seguir preenchem as necessidades da maioria dos pacientes, embora existam casos que necessitam de doses mais elevadas.

Adultos e jovens com mais de 16 anos de idade:

Forma Farmacêutica	Dose única	Dose diária	Modo de uso
cloridrato de tramadol 50mg solução injetável	1 a 2 ampolas I.V. 1 a 2 ampolas I.M.	até 8 ampolas	Por via intravenosa: por injeção lenta ou (1ml/min), ou em solução por gotejamento
cloridrato de tramadol 100mg solução injetável	1 ampola I.V. 1 ampola I.M.	até 4 ampolas	Por via intravenosa: por injeção lenta ou (1ml/min), ou em solução por gotejamento

Se após administração de dose única de 50mg de tramadol (equivalente a 1 ampola de 50mg) o alívio da dor não for alcançado dentro de 30 - 60 minutos, uma segunda dose única de 50mg pode ser administrada.

Em caso de dor grave, se a necessidade for maior, uma dose maior de cloridrato de tramadol (100mg de tramadol) pode ser considerada para dose inicial, a critério médico.

Dependendo da intensidade da dor, o efeito dura 4 - 8 horas. Normalmente não se deve exceder doses de 400mg/dia (correspondente a 8 ampolas de 50mg ou 4 ampolas de 100mg de cloridrato de tramadol).

Entretanto, no tratamento da dor grave proveniente de tumor e na dor pós-operatória grave, podem ser necessárias doses mais elevadas, sempre a critério médico.

Para o tratamento da dor aguda pós-operatória doses ainda maiores podem ser necessárias para a analgesia pretendida no período imediatamente pós-operatório. Geralmente, as necessidades após 24 horas não são maiores que a administração normal.

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.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal e/ou Hepática

Na dor aguda, o cloridrato de tramadol solução injetável deve ser administrado apenas uma vez ou em pequeno número de vezes. Portanto, não é necessário ajuste de dose.

O cloridrato de tramadol não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal ou hepática grave. Em casos menos graves, deve-se considerar o prolongamento dos intervalos entre as doses.

Uso em Idosos

Na dor aguda, o cloridrato de tramadol deve ser administrado apenas uma vez ou em pequeno número de vezes. Portanto, não é necessário ajuste de

dose. Na dor crônica, normalmente não é necessário um ajuste da dosagem em pacientes idosos (até 75 anos) sem manifestação clínica hepática ou insuficiência renal. Em pacientes idosos (acima de 75 anos) a eliminação pode ser prolongada. Portanto, se necessário, o intervalo da dose deve ser aumentado de acordo com as necessidades do paciente.

Duração do Tratamento

O tratamento com o cloridrato de tramadol deve ser efetuado apenas pelo período de tempo necessário. Se for necessário tratamento prolongado da dor devido à natureza e gravidade da doença, deve-se estabelecer sua duração e dosagem, exercendo monitoramento regular e cuidadoso, e fazer algumas interrupções (pausas) na administração do fármaco se necessário.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de utilizar o cloridrato de tramadol no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

ADVERTÊNCIAS

O cloridrato de tramadol deve ser usado com cautela nas seguintes condições:

dependência aos opioides; ferimentos na cabeça; choque, distúrbio do nível de consciência de origem não estabelecida, pacientes com distúrbios da função respiratória ou do centro respiratório; pressão intracraniana aumentada.

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

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

O cloridrato de tramadol apresenta um baixo potencial de dependência. No uso a longo prazo, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psíquica. Pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, só devem utilizar cloridrato de tramadol 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

Pacientes em tratamento com o cloridrato de tramadol devem ser alertados

quanto à realização de atividades que exijam atenção, como dirigir veículos ou operar máquinas. Esse fato diz respeito particularmente ao uso concomitante de bebidas alcoólicas ou substâncias psicotrópicas, devido à possibilidade de potencialização dos efeitos indesejáveis de ambos os fármacos.

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

Uso durante a Gravidez

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. Não foram observados efeitos teratogênicos. O tramadol atravessa a barreira placentária. Como não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas, o 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 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.

Uso durante a Lactação

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Vide "Advertências".

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de tramadol não deve ser combinado com inibidores da MAO (vide "Contraindicações").

Foram observadas interações medicamentosas sérias com inibidores da MAO, com risco de vida com repercussão sobre o sistema nervoso central, função respiratória e cardiovascular quando houve pré-medicação de inibidores da MAO nos últimos 14 dias antes do uso do opioide petidina. As mesmas interações não podem ser descartadas durante o tratamento com o cloridrato de tramadol.

A administração concomitante de cloridrato de tramadol com outros fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool, pode potencializar os efeitos no SNC.

Os resultados dos estudos de farmacocinética demonstraram até o momento que a administração prévia ou concomitante de cimetidina (inibidor enzimático) não é comum ocorrer interações clinicamente relevantes. Administração prévia ou simultânea de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e a duração da ação.

Não se recomenda a combinação de agonistas / antagonistas de receptores de morfina (por ex.: buprenorfina, nalbufina, pentazocina) e tramadol, pois o efeito analgésico de um agonista puro pode ser teoricamente reduzido nessas circunstâncias.

O cloridrato de tramadol pode induzir convulsões e aumentar o potencial de inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos e outros fármacos que diminuem o limiar para crises convulsivas.

Houve casos isolados de síndrome serotoninérgica com relação temporal com o uso terapêutico de tramadol em combinação com outros medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou inibidores da MAO, no caso de cloridrato de tramadol. Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem ser, por exemplo, confusão, agitação, febre, transpiração, ataxia, hiperreflexia, mioclonia e diarreia. Após a interrupção de medicamentos serotoninérgicos, geralmente observa-se uma melhora rápida. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.

O tratamento com o cloridrato de tramadol concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) deve ser cuidadosamente monitorado, devido a relatos de aumento no tempo de protrombina (INR) 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 do metabólito ativo O-demetilado. A importância clínica de tal interação não é conhecida (vide “Reações Adversas”).

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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

Sistema cardiovascular

Incomum (< 1%): regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia, hipotensão ortostática ou colapso cardiovascular). Estes efeitos adversos podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que são fisicamente estressados.

Raro (< 0,1%): bradicardia, hipertensão.

Sistema nervoso central e periférico

Muito comum (> 10%): tontura.

Comum (1 - 10%): dor de cabeça, confusão.

Raro (< 0,1%): alterações no apetite, parestesia, tremor, depressão respiratória, convulsão epileptiforme.

Se as doses recomendadas são consideravelmente excedidas e outras substâncias depressoras do SNC são administradas concomitantemente (vide “Interações Medicamentosas”), pode ocorrer depressão respiratória.

Convulsões epileptiformes ocorreram principalmente após a administração de altas doses de tramadol ou após o tratamento concomitante com fármacos que podem diminuir o limiar para crise convulsiva (vide “Advertências” e “Interações Medicamentosas”).

Psiquiátrico

Raro (< 0,1%): alucinações, confusão, distúrbios do sono e pesadelos.

Os efeitos colaterais psíquicos podem ocorrer após administração de cloridrato 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.

Visão

Raro (< 0,1%): visão turva.

Sistema respiratório

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

Trato gastrointestinal

Muito comum (> 10%): náusea.

Comum (1 - 10%): vômito, constipação, boca seca.

Incomum (< 1%): ânsia de vômito, irritação gastrointestinal (uma sensação de pressão no estômago ou de distensão abdominal).

Pele e apêndices

Comum (1 - 10%): transpiração.

Incomum (< 1%): reações dérmicas (por ex.: prurido, rash, urticária).

Músculo-esquelético

Raro (< 0,1%): fraqueza motora.

Sistema hepático e biliar

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

Trato urinário

Raro (< 0,1%): distúrbios de micção (dificuldade na passagem da urina e retenção urinária).

Geral

Rara (< 0,1%): reações alérgicas (por ex.: dispneia, broncoespasmo, roncos, edema angioneurótico) e anafilaxia.

Podem ocorrer sintomas de abstinência, similares aos que ocorrem durante a retirada de opioides tais como, agitação, ansiedade, nervosismo, distúrbios do sono, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais.

Outros sintomas que foram relatados raramente após a descontinuação do tramadol incluem: ataque de pânico, ansiedade grave, alucinação, parestesia, zumbido e sintomas incomuns do SNC.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Sintomas

Em princípio, no caso de intoxicação com tramadol, são esperados sintomas

similares aos 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 a via respiratória pérvia e evitar aspiração, manutenção da respiração e circulação dependendo dos sintomas. O antídoto no caso de depressão respiratória é a naloxona. Em experimentos animais a naloxona não apresentou efeito no caso de convulsões. Em tais casos, deve-se administrar diazepam intravenosamente. O tramadol é pouco eliminado do soro por diálise. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com o cloridrato de tramadol apenas com hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado.

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

ARMAZENAGEM

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

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

Características organolépticas: incolor, odor característico.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

DIZERES LEGAIS

MS:1.1343.0156

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

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

CEP: 34.735-010 • CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/04/2009.

Rev.01

