Tramadon® e Tramadon® Retard

cloridrato de tramadol

50 mg Cápsula dura
50 mg/mL Solução injetável
100 mg/mL Solução oral
100 mg Comprimido revestido de liberação prolongada

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tramadon®
cloridrato de tramadol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 10 ou 100 cápsulas duras de cloridrato de tramadol 50 mg.
Embalagens contendo 10, 20, 30 e 60 comprimidos revestidos de liberação prolongada de cloridrato de tramadol 100 mg.
Embalagens contendo 6 ou 25 ampolas de 1 mL de solução injetável de cloridrato de tramadol 50 mg/mL.
Embalagens contendo 6, 25 ou 100 ampolas de 2 mL de solução injetável de cloridrato de tramadol 50 mg/mL.
Embalagens contendo 1 frasco gotejador com 10 mL de solução de cloridrato de tramadol 100 mg/mL.

USO ORAL (comprimidos revestidos de liberação prolongada, cápsulas e solução oral).
USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO (solução injetável).
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE (solução injetável e solução oral).
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE (comprimidos revestidos de liberação prolongada e cápsulas).

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:
cloridrato de tramadol.....50 mg
excipiente q.s.p. .....1 cápsula dura
Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e dióxido de silício.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:
cloridrato de tramadol.....100 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido de liberação prolongada
Excipientes: celulose microcristalina, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e hipromelose branca.

Cada mL da solução injetável contém:
cloridrato de tramadol..... 50 mg
veículo q.s.p..... 1 mL
Excipientes: acetato de sódio triidratado, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

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 oral equivale a 40 gotas.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tramadon® (cloridrato de tramadol) e **Tramadon® Retard** (cloridrato de tramadol) são indicados 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 100mg de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60 mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650 mg de ácido acetilsalicílico com 60 mg de fosfato de codeína.
O tramadol foi estudado em três estudos clínicos controlados, a longo prazo, envolvendo um total de 820 pacientes, onde 530 deles receberam tramadol. Pacientes com uma variedade de condições de dor crônica foram estudados em um estudo clínico duplo-cego com duração de um a três meses. Doses diárias médias de aproximadamente 250 mg de tramadol em doses divididas foram geralmente comparáveis a cinco doses diárias de 300 mg de paracetamol com 30 mg de fosfato de codeína, a cinco doses diárias de 325 mg de ácido acetilsalicílico com 30 mg de

fosfato de codeína ou a duas ou três doses diárias de 500 mg de paracetamol com 5 mg de cloridrato de oxicodona.

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

Em doses únicas de até 2 mg/kg ou doses múltiplas de até 8 mg/kg por dia (ou 400 mg por dia seja qual for a menor), a eficácia do tramadol foi superior ao placebo e superior ou igual a nalbufina, petidina ou dose baixa de morfina.
Investigadores independentes inscreveram mais de 1400 indivíduos na faixa etária de neonatos a 17 anos em ensaios com tramadol em dose única ou em dose múltipla.
Mais de 500 indivíduos receberam doses múltiplas de tramadol, principalmente na faixa de dose de 1 mg/kg a 2 mg/kg. Estes ensaios 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 1,5 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: 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 1 mg/kg, 2mg/kg dose única
Via de administração: IV
Controles: Placebo IV 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 (1 mg/kg de peso corporal - analgesicamente equipotente à dose de petidina – ou 2 mg/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 1 mg/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: IV

Controle: Morfina 0,1-0,2 mg/kg IV
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 maiores. 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/k; 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; 2 mg/kg, dose única + reinjeção se necessário (máx 6 h)
Via de administração: IV
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 2 mg/kg forneceu eficácia analgésica superior em comparação à dose de 1 mg/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; 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: FO-BM-253:
Desenho: Estudo clínico randomizado e aberto para comparar a eficácia e segurança de tramadol 2 mg/kg em relação a petidina 1 mg/kg e a Nalbufina 0,1 mg/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 2 mg/kg (doses repetidas até 4 mg/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. Tramadol 2 mg/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 - 2,08 mg/kg (até 5 doses, 1 indivíduo com 8 doses)
Via de administração: IV
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: 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 2 mg/kg (doses repetidas até 8 mg/kg por dia)
Via de administração: IV 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 a 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 (tramadol cápsulas). A meia-vida de absorção é 0,38 ± 0,18 h.

Uma comparação das áreas sob as curvas de concentração sérica de tramadol (AUC) após administração oral e IV mostra uma biodisponibilidade de 68 ± 13% para tramadol cápsulas. Comparado com outros analgésicos opioides a biodisponibilidade absoluta de tramadol cápsulas é extremamente alta.

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

A farmacocinética de tramadol comprimidos e solução oral, não é significantemente diferente daquela de tramadol cápsulas com respeito à extensão da biodisponibilidade como medida pela AUC. Há uma diferença de 10% na $C_{máx}$ entre tramadol cápsulas e tramadol comprimidos. O tempo para atingir a $C_{máx}$ foi 1 hora para tramadol solução oral, 1,5 horas para tramadol comprimidos e 2,2 horas para tramadol cápsulas refletindo a rápida absorção das formas líquidas orais.

O tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual (Vd,β (beta) = 203 ± 40 L) e cerca de 20% ligam-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 $t_{1/2,β}$ 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 ± 4,9 h (tramadol) e 18,5 ± 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 ± 3,2 h e 16,9 ± 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 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 $t_{1/2,β}$ (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.

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 IV.	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].

IV. = 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 TRAM-PEDS-001 / TRAM-PEDS-006; adultos TRAMAP PHI 002, valores normalizados pela dose.
[b] Fontes para dados de administração intravenosa: adultos FO-PK395. Os dados são ajustados em cada caso para a mesma dose de tramadol 2 mg/kg.
Cl/F/w = *clearance* oral corrigido pelo peso
C_{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 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corpóreo, respectivamente, e cães toleraram doses retais de 20 mg/kg de peso corpóreo, sem qualquer reação.

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal. Os problemas com a prole foram distúrbios de ossificação e retardo na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina e feminina não foi afetada nos estudos toxicológicos necessários 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, 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

- **Tramadon®** (cloridrato de tramadol) e **Tramadon® Retard** (cloridrato de tramadol) são contraindicados:
- 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tramadon® (cloridrato de tramadol) e **Tramadon® Retard** (cloridrato de tramadol) devem ser usados 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.

Tramadon® e **Tramadon® Retard** devem somente ser usados 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 **Tramadon®** e **Tramadon® Retard** excederem a dose diária máxima recomendada (400 mg). **Tramadon®** e **Tramadon® Retard** podem elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitantemente outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas. Pacientes com epilepsia, ou aqueles susceptíveis a convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis.

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 **Tramadon®** e **Tramadon® Retard**, 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.

Tramadon® e **Tramadon® Retard** não são indicados como substitutos em pacientes dependentes de opioides. Embora o tramadol seja um agonista opioide, tramadol não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

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.

Insuficiência adrenal
Os analgésicos opioides podem, ocasionalmente, causar insuficiência adrenal reversível, o que requer monitoramento e terapia de reposição com glicocorticoides. Os sintomas da insuficiência adrenal aguda ou crônica podem incluir dor abdominal intensa, náuseas e vômitos, pressão arterial baixa, fadiga extrema, perda de apetite e perda de peso.

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.

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.

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

Este medicamento pode causar *doping*.

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.

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.
Tramadon® e **Tramadon® Retard** são medicamentos classificados na categoria de risco na gravidez C.

Estes medicamentos não devem ser utilizados por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

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").

Tramadon® solução oral:
Contém na formulação óleo de rícino que pode causar desconforto abdominal e diarreia.

Contém ciclamato de sódio e sacarina sódica (edulcorantes).

Atenção: contém 324 mg de sacarose (tipo de açúcar)/mL.

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

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Tramadon® cápsula:
Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tramadon® (cloridrato de tramadol) e **Tramadon® Retard** (cloridrato de tramadol) não devem ser combinados 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 **Tramadon®** e **Tramadon® Retard**.

Medicamentos de ação central/depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool e narcóticos
O uso concomitante de **Tramadon®** e **Tramadon® Retard** com medicamentos sedativos, como benzodiazepínicos ou outros depressores respiratórios ou do SNC (outros opioides, antitussígenos ou tratamentos de substituição, barbitúricos, antipsicóticos, anti-histamínicos H_1, 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 **Tramadon®** e **Tramadon® Retard** com gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) pode resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma ou morte.
Portanto, se for tomada a decisão de prescrever **Tramadon®** e **Tramadon® Retard** concomitantemente com depressores respiratórios ou do SNC, a menor dose eficaz de **Tramadon®** e **Tramadon® Retard** 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.

Tramadon® e **Tramadon® Retard** podem 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, tetraidrocanabinol).

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
- 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-desmetilação) 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-operatório do antiemético antagonista 5-HT3 ondansetrona aumentou a necessidade

de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Tramadon® cápsula deve ser armazenado em sua embalagem original. Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

Tramadon® Retard deve ser armazenado em sua embalagem original. Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Tramadon® solução injetável deve ser armazenada em sua embalagem original. Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
Após a abertura da ampola, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Tramadon® solução oral deve ser armazenada em sua embalagem original. Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz.

Após aberto, válido por 100 dias.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
Manter o frasco bem fechado. Não deve ser transferido para outra 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
Tramadon® 50 mg são cápsulas de gelatina dura com tampa branca e corpo branco, contendo pó cristalino branco, isenta de partículas estranhas.
Tramadon® Retard são comprimidos revestidos circular, biconvexo, branco e sem sulco.
Tramadon® solução injetável é uma solução límpida, incolor e isenta de partículas.
Tramadon® solução oral é uma 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

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.

Objetivos do tratamento e descontinuação
Antes de iniciar o tratamento com **Tramadon®** e **Tramadon® Retard**, 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 **Tramadon®** e **Tramadon® Retard**, 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:

Tramadon® solução injetável

Necessário adquirir agulhas e equipos de infusão. Para a administração intravenosa - tanto por injeção lenta quanto por infusão após diluição, assim como para as vias intramuscular e subcutânea, recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis. Para via intravenosa e intramuscular: calibre 21G–23G, comprimento 25–40 mm. Para via subcutânea: calibre 25G–27G, comprimento 10–16 mm. A escolha final deve considerar a via de administração, o volume e o critério médico.

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 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

Tramadon® 50 mg solução para injeção + diluente adicionado	**Tramadon®** 100 mg 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 **Tramadon®** adicionando um diluente adequado (solução de cloreto de sódio 0,9%, solução de glicose 5% ou solução de ringer lactato), misturar e administrar o volume calculado da solução diluída. Descartar o excesso de solução para injeção.

Incompatibilidades:
Tramadon® 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 **Tramadon®** solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Tramadon® cápsulas
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.

Tramadon® solução oral

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:

Tramadon® 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

Tramadon® Retard

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:

A dose inicial é 50-100 mg de cloridrato de tramadol duas vezes ao dia, de manhã e à noite. Se o alívio da dor for insuficiente, a dose pode ser aumentada até 150 mg ou 200 mg de cloridrato de tramadol duas vezes ao dia.

Crianças:

Devido a sua alta dosagem, os comprimidos revestidos de liberação prolongada não devem ser utilizados em crianças abaixo de 12 anos de idade.

Método de administração:

Os comprimidos de liberação prolongada devem ser engolidos inteiros, não partidos ou mastigados, com líquido suficiente, com ou sem alimento.

Tramadon® cápsula não deve ser aberto ou mastigado.

Tramadon® comprimido revestido de liberação prolongada não deve ser partido ou mastigado.

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 **Tramadon® Retard** (comprimidos de liberação prolongada).

Duração do Tratamento
Tramadon® 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%
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.
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 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 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;
Desconhecido: soluços.

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, 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.
Tramadol é minimamente eliminado do soro por diálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com **Tramadon®** e **Tramadon® Retard** apenas com hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado para desintoxicação.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0261
Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

Tramadon® Retard, Tramadon® cápsula e Tramadon® solução oral
Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira -SP
CNPJ: 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

Tramadon® solução injetável
Registrado por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira -SP
CNPJ: 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

Produzido por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo/SP
CNPJ: 44.734.671/0008-28
ou
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Av. das Quaresmeiras, 451 – Distrito Industrial – Pouso Alegre/MG
CNPJ: 44.734.671/0025-29
Indústria Brasileira

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.
Ou
USO SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 15/09/2026.



R_0261_0009