



7810



## cloridrato de tramadol

### FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsula: embalagem com 10 cápsulas.  
USO ADULTO - USO ORAL

### COMPOSIÇÃO

Cada **cápsula** contém:  
cloridrato de tramadol ..... 50 mg  
excipientes q.s.p. .... 1 cápsula  
(celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, talco).

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

• **Ação esperada do medicamento:** cloridrato de tramadol é um medicamento à base de tramadol, uma substância opioide, utilizada para aliviar a dor, tendo um efeito analgésico (contra a dor) considerável. O início de ação do cloridrato de tramadol é rápido e perdura por 4-6 horas.

• **Cuidados de armazenamento:** conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), proteger da luz e umidade.

• **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial à sua saúde.

• **Gravidez e lactação:** a administração do cloridrato de tramadol durante a gravidez somente poderá ser feita sob indicação médica expressa. Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informe seu médico se está amamentando.

• **Cuidados de administração:** no caso de esquecer de tomar uma dose no horário, tome-a logo que possível e só depois de 4-6 horas tome nova dose. **Nunca tome duas doses juntas.** O cloridrato de tramadol não deve ser ingerido juntamente às refeições.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

O cloridrato de tramadol não deve ser tomado para dores leves. Não aumente a dosagem prescrita pelo seu médico, pode ser perigoso para sua saúde.

• **Interrupção do tratamento:** não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

• **Reações adversas:** informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, como por exemplo: transpiração excessiva, tontura, náuseas, secura da boca, sonolência, taquicardia (batedeira do coração), confusão mental ou alucinações, convulsões.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

• **Ingestão concomitante com outras substâncias:** para evitar reações adversas sérias, não faça uso concomitante de cloridrato de tramadol com álcool ou outros medicamentos analgésicos e medicamentos que agem sobre o cérebro como neurolépticos, hipnóticos e antidepressivos.

Informar o seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

• **Contraindicações e precauções:** informar o seu médico caso tenha problemas de rins ou fígado, pois nestes casos o cloridrato de tramadol será receitado por menor tempo e dosagem.

A presença de qualquer outro problema de saúde pode afetar o uso de cloridrato de tramadol. Informe seu médico se você tiver qualquer problema de saúde como por exemplo, história de abuso de álcool ou droga, convulsões, etc.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE."

Não operar máquinas ou dirigir veículos quando estiver tomando cloridrato de tramadol, pois o medicamento pode modificar sua atenção e capacidade de reação.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

O cloridrato de tramadol cápsula contém como princípio ativo o cloridrato de tramadol [(+) trans-2-(dimetilaminometil) - 1 - (m-metoxifenil)-ciclohexanol], um potente analgésico opioide de ação central.

O mecanismo de ação do cloridrato de tramadol não é completamente conhecido, mas sabe-se que ele pode ligar-se aos receptores opioides  $\mu$  e também inibir a recaptção da norepinefrina e serotonina. Atua da mesma forma que as endorfinas e as encefalinas, ativando com suas moléculas, receptores ao nível de células nervosas, o que leva à diminuição da dor. Produz menos efeitos adversos em relação aos sistemas circulatório e respiratório e tem pequeno potencial de abuso quando comparado a outros analgésicos narcóticos.

#### Propriedades Farmacocinéticas

Em humanos, cerca de 90% do tramadol é absorvido após administração oral. A meia-vida de absorção é 0,38  $\pm$  0,18 h.

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

As concentrações séricas de pico são atingidas cerca de 2 horas após administração de tramadol cápsulas.

O  $T_{max}$  é de 2,2 horas.

O tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual ( $V_{d,0.5} = 203 \pm 40$  l) e liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 20%.

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

A inibição de um ou ambos os tipos das isoenzimas CYP3A4 e CYP2D6 envolvidos na biotransformação de tramadol pode afetar a concentração plasmática de tramadol ou seu metabólito ativo. 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 e a meia-vida de eliminação é aproximadamente de 6 horas. Em pacientes acima de 75 anos de idade, pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4. Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vida de eliminação são 13,3  $\pm$  4,9 h (tramadol) e 18,5  $\pm$  9,4 h (O-desmetil tramadol); 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 principalmente metabolizado por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glicorônico. Somente o O-desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabólitos.

Até o momento, 11 (onze) metabólitos foram detectados na urina. Experimentos em animais demonstraram que O-desmetiltramadol é 2-4 vezes mais potente do que a droga mãe. A meia-vida (6 voluntários saudáveis) é 7,9 h (5,4 - 9,6 h).

O tramadol tem um perfil farmacocinético linear dentro da faixa 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 Pré-clínicos de segurança

Dados de um estudo indicam que 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 do limite terapêutico: (salivação, convulsão, agitação 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 dose retal de 20 mg/kg de peso corpóreo, sem quaisquer reações.

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal. 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 50 mg/kg/dia), as fêmeas sofreram redução na ocorrência de gravidez. 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.

#### Dados de estudos realizados para avaliar quanto ao potencial tumorigênico do cloridrato de tramadol em ratos e camundongos

Em ratos, não se demonstrou aumento na incidência de tumores devido a essa substância. No estudo em camundongos, houve uma incidência aumentada de adenomas no fígado em animais machos (aumento dose-dependente, não-significante a partir de 15 mg/kg) e um aumento nos tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de doses (significante, mas não dose-dependente).

#### INDICAÇÕES

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

#### CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade ao cloridrato de tramadol ou a qualquer componente da fórmula.
- Intoxicações agudas: por álcool, hipnóticos, analgésicos e psicofármacos em geral.
- Pacientes em tratamento com: inibidores de MAO, antidepressivos tricíclicos, antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina, neurolépticos e drogas ou situações que baixam o limiar 4 para convulsões (carbamazepina, trauma encefálico, desordens metabólicas, abstinência a álcool e drogas) ou pacientes que foram tratados com essas drogas nos últimos 14 dias.

#### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

• O cloridrato de tramadol deverá ser usado com cautela nas seguintes condições: hipersensibilidade aos analgésicos opióides;

pacientes idosos e pacientes com insuficiência respiratória; história prévia de convulsões; história de dependência ou sensibilidade a opióides; pressão intracraniana aumentada; rebaixamento de consciência de origem não estabelecida.

• Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo tramadol nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de tramadol excederem a dose diária limite recomendada (400 mg). Além disso cloridrato de tramadol pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando outras medicações que reduzam o limiar de excitabilidade para convulsões (ver **CONTRAINDICAÇÕES**). Pacientes com epilepsia, ou aqueles susceptíveis a convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis.

• O 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 droga, só devem utilizar cloridrato de tramadol por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

• O cloridrato de tramadol não é indicado para tratamento de síndrome aguda de retirada de narcóticos.

• Existe tolerância cruzada com outros opióides. Paciente sob tratamento com cloridrato de tramadol devem ser alertados quanto à realização de atividades que exija atenção, como dirigir veículos ou operar máquinas. Este fato diz respeito particularmente ao uso concomitante de bebidas alcoólicas ou substâncias psicotrópicas, devido à possibilidade de potencialização dos efeitos indesejáveis de ambas as drogas.

• Não operar máquinas ou dirigir veículos quando estiver tomando cloridrato de tramadol, pois o medicamento pode modificar sua atenção e capacidade de reação.

#### Gravidez e Lactação

O cloridrato de tramadol somente deverá ser utilizado durante a gravidez quando houver indicações médicas expressas, assim mesmo a administração deve limitar-se a uma única dose.

Durante a lactação deve-se considerar que cerca de 0,1% da dose passa para o leite materno. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após dose única de 100 mg.

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina.

Em recém-nascidos, pode induzir alterações na taxa respiratória normalmente de importância clínica não relevante.

Após dose única de tramadol não é usualmente necessário interromper a amamentação. Dados de estudos em animais indicam que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a mortalidade neonatal. Não foram observados efeitos teratogênicos. O tramadol atravessa a placenta. Como não existem evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas, não deve ser utilizado durante a gravidez.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram relatados raros casos de convulsão em pacientes que receberam as doses recomendadas de tramadol. Há um risco





7810



aumentado de convulsões quando o cloridrato de tramadol é administrado concomitantemente com antidepressivos (amitriptilina, nortriptilina, selegilina, amoxapina, clorgilina, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, imipramina, moclobemida, etc) e neurolépticos (sulpiride, clorpromazina, clorprotixeno, flupentixol, haloperidol, pimozide, risperidona, etc). O cloridrato de tramadol pode aumentar o potencial para causar convulsão dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outras drogas que diminuem o limiar para crises convulsivas. Em casos isolados, foi observada Síndrome Serotoninérgica em ligação temporal com o uso terapêutico de tramadol em combinação com outros medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina. Os sinais da Síndrome Serotoninérgica são, por exemplo, confusão, agitação, febre, transpiração, ataxia, hipereflexia, mioclonia e diarreia. Após a interrupção dos serotoninérgicos, geralmente observa-se uma melhora rápida. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.

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

O tramadol pode potencializar os efeitos dos depressores do Sistema Nervoso Central (codeína, difenidramina, hidrocodona, meperidina, talidomida, morfina, etc, incluindo o álcool).

Os resultados dos estudos de farmacocinética tem demonstrado, até o momento, que interações clinicamente relevantes são pouco prováveis com a administração prévia ou concomitante de cimetidina.

Administração simultânea ou prévia de carbamazepina pode reduzir o efeito analgésico e a duração de ação do tramadol.

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

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

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

#### REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer frequentemente náuseas, vômito, secura da boca, dor de cabeça, tontura e sonolência. Reações adversas pouco frequentes podem ocorrer relacionadas à função cardiovascular: palpitação, sudorese, taquicardia, hipotensão postural, fadiga e sensação de colapso cardiovascular. Estas reações adversas podem ocorrer particularmente quando o paciente realiza esforços excessivos. Também podem ocorrer cefaleias e confusão, constipação, irritação

gastrointestinal (p. ex.: sensação de pressão no estômago) e também reações dermatológicas (prurido, "rash", exantema, urticária).

Outras reações adversas de incidência muito rara incluem diminuição da capacidade motora, alterações no apetite, incontinência urinária, distúrbios de micção (dificuldade na passagem da urina, retenção urinária).

Em casos muito raros, cloridrato de tramadol pode determinar distúrbios de origem psíquica, que variam individualmente de intensidade e natureza, dependendo da personalidade e da duração do tratamento. O risco é mais evidente em uso prolongado. Estes distúrbios incluem alterações no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações na atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (p. ex.: comportamento alterado, distúrbios de percepção). Também podem ser observados alucinações, distúrbios do sono, confusão e pesadelos.

Casos isolados de convulsão cerebral foram relatados. Entretanto, quase todos ocorreram após administração intravenosa de doses excessivas de cloridrato de tramadol ou uso concomitante de medicação neuroléptica ou antidepressiva. Reações alérgicas (p. ex.: dispneia, broncoespasmo, respiração ofegante, edema angioneurótico) e anafilaxia também têm sido reportados, em casos muito raros, que podem levar até o choque, não podem ser descartadas.

Dependendo da sensibilidade individual e da dose empregada, o cloridrato de tramadol pode levar à diferentes níveis de depressão respiratória e sedação (de ligeira fadiga à sonolência) que, entretanto, não ocorrem, quando o produto é administrado por via oral e retal, nas doses recomendadas para o alívio da dor moderada. Muito raramente têm sido reportadas convulsões epileptiformes. Ocorreram principalmente após a administração de altas doses de tramadol ou após o tratamento concomitante com drogas que podem diminuir o limiar para ataque súbito ou induzir convulsões cerebrais (por antidepressivos ou antipsicóticos).

Raramente tem sido reportados casos de aumento na pressão arterial e bradicardia.

Relatou-se agravamento da asma, embora não se tenha estabelecido uma relação causa-efeito.

Embora raramente, o tramadol pode induzir dependência após uso prolongado. Podem ocorrer sintomas de retirada do medicamento, similares àqueles que ocorrem durante a retirada de opioides, tais como: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais.

Distúrbios da visão, como visão borrada, podem ocorrer raramente. Disfunção dos sistemas hepático e biliar: em casos isolados, observou-se um aumento nas enzimas hepáticas em uma associação temporal com o uso terapêutico de tramadol.

#### INSUFICIÊNCIA RENAL / DIÁLISE E INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática severa, em casos isolados, deve-se considerar cuidadosamente o prolongamento do intervalo das doses.

#### POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada, ajustando-a à intensidade da dor.

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

A dose usual diária recomendada a seguir preenche as necessidades da maioria dos pacientes, embora existam casos que necessitem doses mais elevadas.

**Adultos e jovens com mais de 14 anos de idade:** 1 cápsula (50 mg) com um pouco de água.

O cloridrato de tramadol deve ser administrado fora das refeições.

**OBS.:** Quando necessário, a dose acima poderá ser repetida, a cada 4-6 horas. Normalmente não se deve exceder doses de 400 mg/dia (correspondente a 8 cápsulas de 50 mg).

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

Dependendo da sensibilidade individual e com base no esquema posológico recomendado, o médico pode ajustar o intervalo entre as doses, no entanto, não deverá ser inferior a 6 horas.

Em casos de insuficiência renal ou hepática, a duração da ação do cloridrato de tramadol pode ser prolongada. Nestes casos recomenda-se dose de 50 mg a cada 12 horas. É discutível se a posologia deve ser diminuída para idosos. (ver **PACIENTES IDOSOS**).

Em caso de recorrência da dor, o intervalo entre as doses deve ser prolongado.

#### Duração do tratamento

O tratamento com cloridrato de tramadol deve ser efetuado apenas pelo período de tempo necessário, uma vez que não se pode afastar o risco de dependência quando utiliza-se cloridrato de tramadol por períodos prolongados. Por esta razão, em casos onde se requer tratamento prolongado, o médico deverá estabelecer sua duração, exercendo monitoramento regular e cuidadoso, e fazer algumas interrupções (pausas) na administração do fármaco.

#### SUPERDOSE

Os sintomas esperados na superdose com tramadol são os típicos de superdose e incluem: nível reduzido de consciência até o coma, episódios epiléticos generalizados, hipotensão, taquicardia, dilatação ou constricção de pupila, vômitos, colapso cardiovascular, depressão respiratória até parada cardíaca.

Estes efeitos podem ser suprimidos pela administração de um antagonista opiáceo (p. ex.: naloxona) administrado cuidadosamente em pequenas doses repetidas, uma vez que a duração de seu efeito é menor do que a do cloridrato de tramadol. Além disso, devem ser empregadas medidas de cuidado intensivo, tais como intubação e ventilação assistida.

No caso de convulsões considerar a administração de benzodiazepínicos. Também podem ser necessárias medidas para evitar queda de temperatura e depleção de líquidos.

Lavagem gástrica pode ser útil em casos de intoxicação oral pelo cloridrato de tramadol.

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

#### PACIENTES IDOSOS

Normalmente não é necessário um ajuste da dosagem em pacientes idosos (até 75 anos) sem manifestação clínica hepática ou insuficiência renal. Em pacientes (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.

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

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: vide cartucho. Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP nº 10.640 MS - 1.0181.0489

**Medley.**

**Medley Indústria Farmacêutica Ltda.**  
Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP  
CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira



Serviço de  
Informações Medley  
0800 7298000  
www.medley.com.br

