



Nervidol®

TRAMADOL CLORHIDRATO PARACETAMOL



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FÓRMULA: Cada comprimido recubierto contiene: Tramadol Clorhidrato 37,5 mg, Paracetamol CD 361,1 mg (Ecuivalente a 325 mg de Paracetamol, Almidón de Maíz, Povidona, Ácido Estéarico). Excipientes: Celulosa microcristalina (PH102), Crospovidona, Estearil fumarato de sodio, Povidona PVP K30, Copovidona, Opadry II White.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Analgésico.

CLASIFICACIÓN ATC: N02B E51 (Analgésico opioide - Antifebril)

INDICACIONES: NERVIDOL está indicado para el tratamiento sintomático del dolor agudo durante cortos períodos de tiempo (5 días o menos).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA: Tramadol es un analgésico sintético opioide que actúa a nivel central. A pesar de que su modo de acción no está dilucidado totalmente, a partir de estudios en animales, hay al menos dos mecanismos complementarios que parecen aplicables: unión del metabolito principal y metabolito M1 a los receptores μ -opioides y una débil inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina. En modelos animales el M1 posee una potencia hasta 6 veces mayor que Tramadol en la producción de analgesia y 200 veces más potente en la unión μ -opioides. La relativa contribución tanto de Tramadol como del M1 a la analgesia humana depende de las concentraciones plasmáticas de cada compuesto. Se ha demostrado que Tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina *in vitro*, al igual que otros analgésicos opioides. Estos mecanismos pueden contribuir independientemente al perfil analgésico general de Tramadol. El Paracetamol es un analgésico no opiáceo, que puede actuar predominantemente al inhibir la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) y en menor grado, a través de una acción periférica al bloquear la generación dolor-impulso. Asimismo, su acción periférica puede deberse a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor hacia una estimulación mecánica o química. En cuanto a su acción antipirética el Paracetamol probablemente actuaría a nivel central sobre el centro termorregulador del hipotálamo para producir vasodilatación periférica, provocando con el aumento del flujo sanguíneo a través de la piel, sudor y pérdida de calor. La acción central probablemente supone la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

FARMACOCINÉTICA: El Tramadol es bien absorbido luego de su administración oral, con una biodisponibilidad absoluta del 75%. El pico plasmático se alcanza en 2 a 3 horas. Su unión a proteínas plasmáticas es del 20%. Se metaboliza en forma extensa por desmetilación y su principal metabolito es el M1 (metiltramadol) el cual es farmacológicamente activo y utiliza el sistema enzimático del citocromo P450 a través de su isoenzima CYP2D6 por ello el Tramadol está sujeto a inducción o inhibición metabólica, de lo que depende su acción terapéutica. La vida media plasmática es de 6,3 y 7,4 horas para Tramadol y su metabolito M1 respectivamente. La concentración plasmática estable se alcanza dentro de los 2 días de tratamiento con una dosis oral diaria habitual. Aproximadamente el 30% se elimina en la orina sin cambios y el 60% como metabolitos activos. El resto se elimina como metabolitos no detectables. El Paracetamol se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media es de alrededor de dos horas después de dosis terapéuticas. La unión a proteínas plasmáticas es variable. El metabolismo se produce por biotransformación hepática a través de la conjugación con ácido glucurónico (60%), con ácido sulfúrico (35%) o glutatión para formar cisteína y ácido mercaptopurinico conjugados. El Paracetamol se elimina principalmente como glucuronidos y sulfato conjugados. Menos del 9% se elimina sin cambios. No se describen modificaciones de las concentraciones plasmáticas pico de Paracetamol coadministrado con Tramadol.

Farmacocinética en poblaciones especiales: No se describen datos farmacocinéticos de la asociación en pacientes con disfunción renal. Según estudios realizados con Tramadol en insuficiencia renal (clearance inferior a 30 ml/min) la excreción de Tramadol y de su metabolito está reducida, por lo cual se recomienda ajustar la posología. La cantidad total de Tramadol y de su metabolito activo que se elimina mediante diálisis durante un período de 4 horas es de aproximadamente 7% de la dosis administrada de Tramadol.

Disfunción hepática: Debido a que Tramadol y Paracetamol son metaboli-

zados por el hígado, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes ancianos: Datos farmacocinéticos publicados de una población de pacientes entre 65 y 75 años y mayores no informan acerca de cambios significativos en la farmacocinética de Tramadol o Paracetamol en pacientes ancianos con función renal hepática normal.

Pediatría: No se describen estudios farmacocinéticos de la asociación en pacientes menores de 16 años.

POSOLÓGIA HABITUAL Y MODO DE USO: Adultos y niños mayores de 16 años.

La posología debe ser ajustada según criterio médico, de acuerdo a la severidad del dolor. Las dosis terapéuticas usuales son las siguientes: Dos comprimidos recubiertos juntos cada 4 a 6 horas como fuere necesario para aliviar el dolor.

Dosis máxima: 8 comprimidos recubiertos por día. En pacientes con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min, se recomienda ampliar el intervalo de administración, sin exceder 2 comprimidos recubiertos cada 12 horas. En pacientes ancianos la dosis debe ser seleccionada individualmente debido a un mayor potencial de sensibilidad a efectos adversos.

CONTRAINDICACIONES: NERVIDOL no debe ser administrado en las siguientes situaciones:

- En todas aquellas en las que los opioides están contraindicados, intoxicación aguda por alcohol, conjuntamente con otros analgésicos de acción central, hipnóticos, psicotrópicos u otras drogas con acción sobre el sistema nervioso central.
- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad comprobada a Tramadol, Paracetamol o cualquier otro componente del producto u opioides.
- En casos de abuso o dependencia de drogas; en pacientes con antecedentes de alcoholismo. No administrar simultáneamente dentro de los 14 días de suspendido el tratamiento con Inhibidores de la MAO.

ADVERTENCIAS: Se debe usar con precaución en casos de abdomen agudo ya que el Tramadol puede enmascarar el diagnóstico. En pacientes con cirrosis hepática, se deberá disminuir la posología. El Tramadol provoca cambios pupilares (miosis) que pueden ocultar la presencia de cuadros de hipertensión endocraneana en casos de traumatismo de cráneo o enfermedades que cursen con aumento de presión endocraneana. Puede disminuir la función respiratoria en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o con la administración conjunta de medicación anestésica o alcohol. Los efectos depresores respiratorios incluyen retención de dióxido de carbono y aumento secundario de la presión del líquido cefalorraquídeo. El Tramadol puede provocar reacciones anafilactoides, serias y ocasionalmente fatales. Por lo tanto no se aconseja en pacientes con reacciones alérgicas a codeína u otros opioides. Otras reacciones alérgicas informadas incluyen: prurito, urticaria, angioedema, necrosis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

Riesgo de convulsiones: Se han informado convulsiones en pacientes que reciben Tramadol dentro de la escala de dosificación recomendada. El riesgo de convulsiones aumenta con dosis de Tramadol superiores a la dosis recomendada. El uso concomitante de Tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes que reciben los siguientes medicamentos:

- Inhibidores de la recaptación de serotonina (antidepresivos SSRI o anorexígenos).
- Antidepresivos tricíclicos (TCA) y otros compuestos tricíclicos (ciclobenzaprina, prometazina, etc).
- Otros opioides.
- Inhibidores MAO.
- Neurolepticos.

• Otras drogas que reducen el umbral convulsivo. El riesgo de convulsiones puede asimismo aumentar en pacientes con epilepsia, pacientes con antecedentes de convulsiones, o con riesgo reconocido de convulsiones (a saber traumatismos de cabeza, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y de droga, inyecciones del SNC). En la sobredosis por Tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Uso en Pacientes Ambulatorios: El Tramadol puede deteriorar la capacidad mental o física requerida para llevar a cabo tareas potencialmente peligrosas a saber: conducción de vehículos u operación de máquinas. Por consiguiente, se deberá informar adecuadamente al paciente acerca de este riesgo.

Uso con Inhibidores MAO e Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina: Ver contraindicaciones.

Uso con productos que contienen Paracetamol: Debido al potencial de hepatotoxicidad de Paracetamol a altas dosis no se deberá utilizar NERVIDOL concomitante con otros productos que contengan la misma droga.

Discontinuar - Síndrome de Abstinencia: Se pueden manifestar síntomas de abstinencia si se discontinúa el tratamiento en forma abrupta. Estos síntomas pueden incluir: ansiedad, sudoración, insomnio, rigidez, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas del tracto respiratorio superior, piloerección y ocasionalmente alucinaciones. Estos síntomas pueden ser



aliviados con terapia oioide y al reducir luego en forma gradual la medación.

Dependencia Física y Abuso: El Tramadol puede inducir dependencia psíquica y física de tipo morfínica (μ-opioide). Tramadol no debe utilizarse en pacientes oioide-dependientes.

Se ha demostrado que el Tramadol reinicia la dependencia física en algunos pacientes que previamente fueron oioide-dependientes. Sin embargo, la dependencia y abuso no están limitadas a pacientes con antecedentes de dependencia a oioides.

PRECAUCIONES:

Generales: No exceder la dosis recomendada. No coadministrar **NERVIDOL** con productos que contengan Tramadol o Paracetamol, incluidos los productos de venta libre. Durante el tratamiento con **NERVIDOL** no deben consumirse bebidas alcohólicas.

Uso en pediatría: No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia del producto en niños.

Uso en ancianos: Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis para pacientes mayores de edad, considerando la frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca; enfermedades concomitantes y tratamientos asociados.

Afecciones abdominales agudas: La administración de **NERVIDOL** puede complicar la evaluación clínica en pacientes con afecciones abdominales agudas. El paciente debe comprender bien cuál es la dosis individual, el límite de la dosis de 24 horas y el intervalo de tiempo entre las dosis, ya que no cumplir estas recomendaciones puede provocar depresión respiratoria, convulsiones, toxicidad hepática y muerte. La paciente en edad fértil debe informar al médico si está embarazada o está tratando de quedar embarazada por las contraindicaciones del producto durante el embarazo.

NERVIDOL debe ser utilizado con precaución cuando se toman tranquilizantes, hipnóticos y otros analgésicos opiáceos (ver embarazo, trabajo de parto y alumbramiento).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: Estudios in vitro, informan que existe una posibilidad baja en cuanto a que Tramadol puede inhibir el metabolismo de otras drogas mediado por CYP3A4 cuando se lo administra concomitantemente a dosis terapéuticas. Las interacciones a tener en cuenta son:

Alcohol y anestésicos: Potencian los efectos depresores del Tramadol.

Medicamentos depresores del sistema nervioso central: (antidepresivos tricíclicos, analgésicos de acción central, hipnóticos, sedantes, tranquilizantes) porque aumentan los efectos neurosedantes.

Carbamazepina: Aumenta los requerimientos de Tramadol ya que por inducción enzimática aumenta el metabolismo de Tramadol y puede aumentar también el riesgo de convulsiones. Su asociación no está aconsejada.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): El uso conjunto favorece la presentación de convulsiones y síndrome serotoninico.

Quinidina: Su uso concomitante aumenta los niveles de Tramadol y disminuye las de M1.

Inhibidores del citocromo P2D6: Tales como paroxetina, fluoxetina y amitriptilina inhiben el metabolismo del Tramadol.

La cimetidina no altera la farmacocinética del Tramadol. El uso concomitante con digoxina puede provocar rara vez intoxicación por digoxina. Con warfarina o compuestos similares puede provocar aumento del tiempo de protrombina.

Carcinogénesis, mutagénesis, daños en la fertilidad: No se ha descrito hasta el momento evidencia de mutagénesis o daño en la fertilidad con el uso de Tramadol en humanos.

EMBARAZO - EFECTOS TERATOGÉNICOS: No se describen efectos teratogénicos relacionados con la asociación en pruebas con animales (ratas) tratados por vía oral. Sin embargo, Tramadol ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en ratones, ratas y conejos en dosis 3 a 15 veces superiores a las dosis máximas en humanos pero no fue teratogénica en dosis equivalentes. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas por lo tanto su uso en este período evaluará la relación riesgo-beneficio. Se han informado convulsiones neonatales, síndrome de abstinencia neonatal y muerte fetal en hijos de madres que utilizaron en forma crónica clorhidrato de Tramadol durante el embarazo. No se recomienda su uso como medicación obstétrica prequirúrgica dado que se ha demostrado mostrado que el Tramadol atraviesa la barrera placentaria.

Lactancia: Tramadol se excreta por leche materna. Por ello, no se recomienda como medicación obstétrica prequirúrgica o como analgesia postparto en mujeres que amamantan debido a que no se ha estudiado la seguridad en niños ni en recién nacidos.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas descritas para la asociación Tramadol-Paracetamol fueron:

- **Generales:** Rara vez: astenia, fatiga, sofocos, dolor torácico, rigidez, síndrome de abstinencia.
- **Sistema nervioso central y periférico:** Ocasionales: mareos. Rara vez cefalea, temblor, ataxia, convulsiones, hipertonia, migraña, contracciones musculares involuntarias, parestesia, estupor, vértigo.
- **Sistema gastrointestinal:** Ocasionales: dolor abdominal, constipación,

diarrea, dispepsia flatulencia, sequedad bucal, náuseas, vómitos; raros: disfagia, melena, edema de lengua.

• **Trastornos psiquiátricos:** Ocasionales: anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo, somnolencia; raros: amnesia, depresión, abuso de drogas, inestabilidad emocional, alucinaciones, paronirria, despersonalización.

• **Piel y faneras:** Ocasionales: prurito, aumento de la sudoración. Rara vez: rash.

• **Trastornos de los órganos de los sentidos:** Raros: tinnitus, visión anormal.

• **Trastornos cardiovasculares:** Raros: hipertensión, hipotensión, arritmia, palpitaciones, taquicardia.

• **Sistema hepático y biliar:** Raros: disfunción hepática.

• **Trastornos metabólicos y nutricionales:** Raros: pérdida de peso.

• **Sistema urinario:** Ocasionales: trastornos prostáticos; raros: albuminuria, trastornos de la micción, oliguria, retención urinaria.

• **Aparato respiratorio:** Rara vez disnea.

• **Hematológicos:** Rara vez anemia.

Otros efectos informados anteriormente con el uso de Tramadol y para los cuales no se ha determinado una asociación causal son: vasodilatación, hipotensión ortostática, isquemia miocárdica, edema pulmonar, reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis y urticaria, síndrome de Stevens-Johnson) disfunción cognitiva, dificultad en la concentración, depresión, tendencias suicidas, insuficiencia hepática por hepatitis y hemorragia gastrointestinal. Otros efectos adversos clínicamente significativos informados anteriormente para Paracetamol son: reacciones alérgicas (rash cutáneo primario) o informes de hipersensibilidad secundaria a Paracetamol son ocasionales y generalmente controlados al suspender la droga y cuando fuere necesario, se deberá implementar el tratamiento sintomático.

Abuso de droga y dependencia: Tramadol puede inducir dependencia psíquica y física por actuar sobre receptores opiáceos. Estos efectos son más leves que los producidos por los agonistas opiáceos y ocurren generalmente si la administración es prolongada (más de 3 semanas). Al suspender la medicación se pueden presentar signos y síntomas de abstinencia si se interrumpe bruscamente la medicación, que pueden requerir atención médica, tales como: ansiedad, diarrea, taquicardia, goteo nasal, hipertensión, diaforesis, pérdida de apetito, irritabilidad, trastornos del sueño.

SOBREDOSIFICACIÓN:

NERVIDOL asocia dos analgésicos y, por ello, los síntomas y signos de la sobredosis puede incluir los signos de la toxicidad por Tramadol, por Paracetamol o por ambas drogas. Los principales y más serios riesgos de una sobredosis por Tramadol son la depresión respiratoria y convulsiones así como letargo, coma, paro cardíaco y muerte. En cuanto a la sobredosis por Paracetamol consiste en necrosis centrolobulillar hepática que puede derivar en insuficiencia hepática y muerte. Puede presentarse necrosis tubular renal, hipoglucemia y defectos de la coagulación.

Tratamiento de la sobredosis: Una sobredosis ocasional o intencional puede ser potencialmente letal por lo cual se recomienda consultar con un Centro de Toxicología. Orientativamente se debe mantener una ventilación adecuada y tratamiento de soporte. El uso de naloxona puede revertir los síntomas generales de intoxicación pero también incrementar el riesgo de convulsiones. Las convulsiones serán tratadas con benzodiazepinas o barbitúricos. La diálisis no es efectiva.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital de Niños "Dr. Pedro De Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños
Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura entre 15 y 30°C. Proteger de la luz y humedad.

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos

SIDUS S.A.

Administración: Av. Dardo Rocha 944, Martínez, Pcia. de Bs. As.
Laboratorio: Ruta 8, Km. 60, calle 12 N° 985, Pilar, Pcia. de Bs. As.
Director Técnico: Néstor J. Tessore, Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 56866.
Industria Argentina. Venta Bajo Receta Archivada