



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-11959166-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2024-11959166-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SIDUS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto y rótulo para la Especialidad Medicinal denominada NERVIDOL / TRAMADOL CLORHIDRATO - PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg - PARACETAMOL 325 mg, aprobado por Certificado N° 56.866.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma SIDUS S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

NERVIDOL / TRAMADOL CLORHIDRATO - PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg - PARACETAMOL 325 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-40280641-APN-DERM#ANMAT y el nuevo proyecto de rótulo secundario obrante en el documento: IF-2024-40280135-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.866, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospecto y rótulo. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-11959166-APN-DGA#ANMAT

Flb

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria  
Date: 2024.04.24 19:55:43 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.24 19:55:46 -03:00



**PROYECTO DE RÓTULO**

---

**NERVIDOL**

**TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg – PARACETAMOL 325 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Venta bajo receta archivada**

**Industria Argentina**

Contenido: Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

**FÓRMULA:** Cada comprimido recubierto contiene: Tramadol Clorhidrato 37,5 mg, Paracetamol 325 mg , Excipientes : Povidona , Ácido Esteárico , Celulosa microcristalina (PH102), Crospovidona , Povidona (PVP K30), Estearil fumarato de sodio , Almidón de Maíz , Copovidona , Opadry II White (85F28751).

Posología y forma de administración: Ver prospecto interno.

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

**Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado: N° 56.866.

**SIDUS S.A.**

Adm.: Dardo Rocha 944, Martínez, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Lab.: Ruta 8, Km 60 Calle 12 N°985, Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dir. Téc: Marina Caligiuri, Farmacéutica.

Contacto: [www.sidus.com.ar](http://www.sidus.com.ar); 0800-888-8240.

Lote:.....- Vto:.....

Última revisión: Febrero 2024



**ARGOMEDO Andrea Vanina**  
**CUIL 27242850810**

---

Rótulo NERVIDOL - Página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-11959166 rot sec

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.19 15:14:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.19 15:14:37 -03:00



## PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 1 de 12  
Nervidol-V01-2024

**NERVIDOL-TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5mg – PARACETAMOL 325 mg**

**Comprimidos Recubiertos-Vía Oral**

**Venta bajo receta archivada- Industria Argentina**

**FÓRMULA:** Cada comprimido recubierto contiene: Tramadol Clorhidrato 37,5 mg, Paracetamol 325 mg, Excipientes: Povidona 14,4 mg, Ácido Esteárico 3,6 mg, Celulosa microcristalina (PH102) 45,40 mg, Crospovidona 14 mg, Povidona (PVP K30) 7 mg, Estearil fumarato de sodio 7 mg, Almidón de Maíz 18 mg, Copovidona 8 mg, Opadry II White (85F28751) 15 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Analgésico.

**CLASIFICACIÓN ATC:** NO2B 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  $\mu$ -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  $\mu$ -opioide. 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 glucuronados 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 metabolizados 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 12 años.

Datos preclínicos sobre seguridad.

No se ha llevado a cabo ningún estudio preclínico con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar sus efectos carcinogénicos o mutagénicos o sus efectos sobre la fertilidad.

No se ha observado ningún efecto teratogénico que pueda ser atribuido al medicamento en la descendencia de las ratas tratadas oralmente con la combinación tramadol/paracetamol.

La combinación tramadol/paracetamol ha demostrado ser embriotóxica y fetotóxica en la rata en dosis tóxicas para la madre (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), es decir, 8,3 veces la dosis terapéutica máxima en el humano. No se ha observado efecto teratogénico alguno con esta dosis. La toxicidad para el embrión y el feto se manifiesta por una disminución del peso fetal y un aumento de costillas supernumerarias.

Dosis más bajas, causantes de efectos menos intensos de toxicidad materna (10/87 y 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), no produjeron efectos tóxicos ni el embrión ni en el feto.

Los resultados de las pruebas estándar de mutagenicidad no revelaron un riesgo genotóxico potencial asociado al uso de tramadol en el humano.

Los resultados de las pruebas de carcinogenicidad no sugieren que tramadol suponga un riesgo potencial para el humano.

Estudios con tramadol en animales revelaron, a dosis muy altas, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal, asociada con toxicidad materna. No se vio afectado el funcionamiento, ni el desarrollo de la capacidad reproductiva de la descendencia.

El tramadol atraviesa la placenta. No se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad tras la administración oral en dosis de hasta 50 mg/kg en la rata macho y 75 mg/kg en la rata hembra.

Numerosas investigaciones mostraron que no existe evidencia de riesgo relevante de genotoxicidad de paracetamol a dosis terapéuticas (es decir, no-tóxicas). Estudios a largo plazo en ratas y ratones no revelaron ninguna evidencia de efectos de origen tumoral relevantes a dosis no hepatotóxicas de paracetamol.

Estudios en animales y numerosas experiencias en humanos no evidenciaron, hasta la fecha, toxicidad reproductiva.

**POSOLOGÍA Y MODO DE USO:**

**Adultos y niños mayores de 12 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.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

No se debe administrar bajo ninguna circunstancia durante más tiempo del estrictamente necesario. Si se necesitara una utilización repetida o un tratamiento a largo plazo, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso y regular (con interrupciones del tratamiento, si es posible), para evaluar si es necesario la continuación del tratamiento.

**Población pediátrica:** la seguridad y la eficacia del uso de tramadol/paracetamol no se ha establecido en niños menores de 12 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

**Población de edad avanzada:** en general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

En pacientes mayores de 75 años de edad, se recomienda que el intervalo mínimo entre dosis no sea inferior a 6 horas, debido a la presencia de tramadol.

**Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:** en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min). En casos de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min) debe aumentarse el intervalo de dosificación a 12 horas. Debido a que el tramadol se elimina muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración, generalmente no es necesaria la administración post-diálisis con objeto de mantener la analgesia.

No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave. En los casos moderados, se considerará cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis.

NERVIDOL debe tomarse con cantidad suficiente de líquido.

**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.

- Hipersensibilidad comprobada a Tramadol, Paracetamol o cualquier otro componente del producto
- 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.
- Insuficiencia hepática grave.
- Epilepsia no controlada con tratamiento.
-

- **ADVERTENCIAS:** En adultos y adolescentes a partir de 12 años; no se debe exceder la dosis máxima de 300 mg de tramadol y 2.600 mg de paracetamol al día, equivalente a 8 comprimidos. Con objeto de evitar sobredosis accidentales, se deberá avisar a los pacientes, no exceder la dosis recomendada y no utilizar al mismo tiempo cualquier otro medicamento que contenga paracetamol (incluyendo los adquiridos sin receta médica) o tramadol hidrocloreto, sin la recomendación de un médico.
- No se recomienda tramadol/paracetamol en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min).
- No se debe utilizar tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática grave. Existe mayor riesgo de sobredosificación con paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica no cirrótica. Se deberá valorar cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis en los casos moderados.
- No se recomienda tramadol/paracetamol en insuficiencia respiratoria grave.
- El tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque el tramadol es un agonista opioide, no puede evitar los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.
- Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a padecer estos trastornos o en aquellos que están siendo tratados con fármacos que pueden disminuir el umbral de convulsión, en particular inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Los pacientes epilépticos, controlados con tratamiento, o los predispuestos a padecer convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol/paracetamol cuando sea absolutamente necesario.  
Se han observado convulsiones en pacientes que recibían tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de tramadol exceden los límites superiores recomendados.
- La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.
- Metabolismo del CYP2D6: el tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7% de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

Población	Prevalencia %
- Africana/ Etiope	- 29,0
- Afroamericana	- 3,4 a 6,5
- Asiática	- 1,2 a 2,0
- Caucásica	- 3,6 a 6,5



-	Griega	-	6,0
-	Húngara	-	1,9
-	Europa del Norte	-	1,0 a 2,0

- Trastornos respiratorios relacionados con el sueño: los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidas apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia.
- Insuficiencia suprarrenal: en ocasiones los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia suprarrenal reversible, una afección que requiere monitorización y tratamiento de reposición con glucocorticoides. Entre los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluirse dolor abdominal grave, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.
- Síndrome serotoninérgico: se ha notificado síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, en pacientes tratados con tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o con tramadol en monoterapia. Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja observar atentamente al paciente, especialmente en el momento de iniciar el tratamiento y en el momento, si es necesario, de aumentar las dosis. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, alteraciones neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se considerará una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en función de la gravedad de los síntomas. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos aporta, por lo general, una rápida mejoría.
- La sobredosis de paracetamol puede causar toxicidad hepática en algunos pacientes.
- El tramadol puede provocar síntomas de abstinencia a dosis terapéuticas. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso.
- Pueden producirse síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.
- Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo.
- Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.
- En un estudio, se informó que la utilización del tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nitroso aumentaba el recuerdo intra-operatorio. Hasta que no se disponga de más información, se deberá evitar la utilización de tramadol durante las fases de anestesia superficiales.

Población pediátrica: en la bibliografía publicada hay informes de que el tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

Niños con deterioro de la función respiratoria: no se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas,

traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

**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

Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

Tramadol/paracetamol se debe usar con precaución en pacientes dependientes de opioides o en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos del tracto biliar, en estado de shock, en estado de alteración de la conciencia de origen desconocido, con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

El tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal.

Está contraindicado el uso concomitante con:

- Inhibidores de la MAO no selectivos: riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.
- Inhibidores de la MAO A selectivos: extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos. Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.

- Inhibidores de la MAO B selectivos: síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma. En caso de tratamiento reciente con inhibidores de MAO, debe de retrasarse 2 semanas el inicio del tratamiento con tramadol.

No se recomienda el uso concomitante con:

- Alcohol: el alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides. La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.
- Carbamacepina y otros inductores enzimáticos: existe riesgo de reducir la eficacia y disminuir la duración debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol.
- Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina): disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia.

En casos aislados se ha notificado el síndrome serotoninérgico relacionado temporalmente, con el uso terapéutico de tramadol en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) y triptanes. Los signos del síndrome serotoninérgico por ejemplo pueden ser: confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclono y diarrea.

Otros derivados de los opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiazepinas y barbitúricos: aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede resultar mortal en caso de sobredosis.

Otros depresores del sistema nervioso central, tales como otros derivados de opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepressivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno: estos fármacos pueden provocar un aumento de la depresión central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

Se han notificado aumentos del RIN con el uso concomitante de tramadol/paracetamol y warfarina. Se recomienda, en estos casos, realizar controles periódicos del tiempo de protombina.

Otros fármacos inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo de los metabolitos O-demetilados activos. La importancia clínica de tales interacciones no ha sido estudiada.

Medicamentos que reducen el umbral convulsivo, tales como bupropión, antidepressivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepressivos tricíclicos y neurolépticos. El uso concomitante de tramadol con estos fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción de paracetamol puede verse aumentada por la metoclopramida o domperidona y reducida por colestiramina.

En un número limitado de estudios la aplicación pre o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo: no debe ser utilizado durante el embarazo.

- Datos relativos a paracetamol: los resultados de los estudios epidemiológicos en mujeres embarazadas no han demostrado que paracetamol tenga efectos perjudiciales a dosis recomendadas.
- Datos relativos a tramadol: no debe ser utilizado durante el embarazo ya que no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. Tramadol administrado antes o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación.

Lactancia: tramadol/paracetamol no debe ser utilizado durante la lactancia.

- Datos relativos a paracetamol: el paracetamol se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. En los datos disponibles publicados, la lactancia no está contraindicada en mujeres que toman medicamentos que contienen paracetamol como único principio activo.
- Datos relativos a tramadol: aproximadamente un 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta a la leche. Durante el período inmediato que sigue al parto, si la madre recibe una dosis de hasta 400 mg al día por vía oral, la cantidad media de tramadol ingerida por el lactante correspondería al 3% de la dosis, ajustada al peso materno. Por este motivo, no se debe administrar tramadol durante la lactancia o bien se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con tramadol. En general, tras la administración de una dosis única de tramadol, no es necesario interrumpir la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (por ej.: conducir un auto o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman tramadol/paracetamol, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

#### • REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados con la combinación de paracetamol/tramadol son náuseas, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

- Trastornos del sistema cardiovascular (poco frecuentes  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): hipertensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia.
- Trastornos del sistema nervioso central y periférico (muy frecuentes  $\geq 1/10$ ): mareo, somnolencia; (frecuentes  $\geq 1/100$ ,  $< 1/1$ ): cefalea, temblores; (poco frecuentes  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): contracciones musculares involuntarias, parestesia, tinnitus; (raros  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): ataxia, convulsiones; (frecuencia indeterminada): síndrome serotoninérgico.
- Trastornos psiquiátricos (frecuentes  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): confusión, alteraciones del estado de

ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño; (poco frecuentes  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia; (raros  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): dependencia farmacológica.

- Vigilancia post-comercialización (muy raros  $< 1/10.000$ ): abuso.
- Trastornos visuales (raros  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): visión borrosa.
- Trastornos del sistema respiratorio (poco frecuentes  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): disnea; (frecuencia no conocida): hipo.
- Trastornos gastrointestinales (muy frecuentes  $\geq 1/10$ ): náuseas.
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia; (poco frecuentes  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): disfagia, melena.
- Trastornos del sistema hepático y biliar (poco frecuentes  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): aumento de las transaminasas hepáticas.
- Trastornos de la piel y anejos (frecuentes  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): sudoración, prurito; (poco frecuentes  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): reacciones cutáneas (ej.: rash, urticaria).
- Trastornos del sistema urinario (poco frecuentes  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición (frecuencia no conocida): hipoglucemia.
- Trastornos generales (poco frecuentes  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): escalofríos, sofocos, dolor torácico.

Aunque no se han observado durante los ensayos clínicos, no puede excluirse la aparición de las siguientes reacciones adversas relacionadas con la administración de tramadol o paracetamol.

Tramadol: Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular.

Los estudios post-comercialización de tramadol han mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.

Casos raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo, disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia, cambios del apetito, debilidad motora, y depresión respiratoria.

Pueden producirse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol que pueden variar individualmente en intensidad y naturaleza. Estos incluyen cambios de humor (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (alteraciones en la percepción y el comportamiento).

Se ha notificado un empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido una relación causal.

Pueden producirse síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de opioides, como agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que se han visto muy raramente, si el tramadol se discontinúa de forma abrupta, incluyen: ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas sobre el SNC inusuales.

Paracetamol: Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el paracetamol.

Se han notificado varios casos que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (muy raras): se han notificado reacciones cutáneas graves.

**Abuso de droga y dependencia:** Tramadol puede inducir dependencia psíquica y física por actuar sobre receptores opioides. 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:**

En caso de sobredosis, se pueden observar los signos y síntomas de toxicidad de tramadol, de paracetamol o de ambos.

Síntomas de sobredosis debidos a tramadol: en principio, en la intoxicación con tramadol, los síntomas son similares a los esperados en los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración de la consciencia incluyendo coma, convulsiones y depresión e incluso parada respiratoria.

Síntomas de sobredosis debidos a paracetamol: la sobredosis produce especial preocupación en niños pequeños. Los síntomas de sobredosis con paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede comenzar a ser evidente entre las 12 y 48 horas tras la ingestión. Pueden producirse anomalías en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En intoxicaciones graves, el fallo hepático puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse incluso fallo renal agudo con necrosis tubular aguda en ausencia de daño hepático grave. Se han observado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Se puede producir daño hepático en adultos que han tomado 7,5-10 g o más de paracetamol. Se cree que cantidades excesivas de un metabolito tóxico de paracetamol (detoxificado correctamente cuando se toman dosis normales de paracetamol, pero no así cuando se ingieren cantidades elevadas), se une de forma irreversible al tejido hepático produciendo su lesión. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Tratamiento de emergencia:

- Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible, para medir la concentración plasmática de paracetamol y tramadol, y para realizar pruebas de función hepática.
- Realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobredosis) y repetirse cada 24 horas. Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT), que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente esté consciente) mediante irritación o lavado gástrico.
- Deben establecerse medidas de soporte tales como mantener la vía aérea permeable y la función cardiovascular; se deberá utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con diazepam.
- El tramadol se elimina mínimamente en el suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodiálisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con tramadol/ paracetamol.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol.



## PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 11 de 12  
Nervidol-V01-2024

Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido  $\geq 150$  mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, deberá ser sometidos a un lavado gástrico.

Las concentraciones de paracetamol en sangre deben ser medidas a partir de las 4 horas tras la sobredosificación con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobredosificación por paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa ya que pueden tener un efecto beneficioso hasta 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC intravenosa es mucho más beneficiosa si se inicia en las 8 horas tras la ingestión de la sobredosis. Sin embargo, NAC debe administrarse también, si el tiempo es mayor de 8 horas tras la sobredosificación, y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobredosis masiva, el tratamiento con NAC se debe iniciar inmediatamente. Debe disponerse de medidas de soporte adicionales.

El antídoto para el paracetamol, NAC, debe ser administrado oralmente o por vía intravenosa lo antes posible, independientemente de la cantidad de paracetamol ingerida. Si es posible, en las 8 horas tras la sobredosificación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

-Hospital Gutierrez: (011) 4962-2247/6666

-Hospital Posadas: (011) 4658-7777

-Hospital Fernandez: (011) 4801-5555/7767

-Centro de Asistencia Toxicologica La Plata: (0221) 451-5555

### NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a SIDUS S.A., al 0800-888-8240; o contáctese a través de nuestra página web: "<http://www.sidus.com.ar>" [www.sidus.com.ar](http://www.sidus.com.ar)

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 8, 10, 16, 20, 24 y 30 comprimidos recubiertos. No todos las presentaciones pueden estar comercializadas.

**CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:** Conservar a temperatura entre 15 y 30°C. Proteger de la luz y humedad.

---

**Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica**

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

---



## PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

---

Página 12 de 12  
Nervidol-V01-2024

---

### **SIDUS S.A.**

Lab.: Ruta 8, Km 60, Calle 12, N° 985, Pilar, Pcia. Buenos Aires, Argentina.

Dir. Téc.: Marina Caligiuri, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.866

Contacto: [www.sidus.com.ar](http://www.sidus.com.ar); 0800-888-8240;

Prospecto autorizado por ANMAT, Disposición N°:

Fecha de última revisión: Enero 2024



ARGOMEDO Andrea Vanina  
CUIL 27242850810

---





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-11959166 prospectos

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.19 15:15:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.19 15:15:18 -03:00