



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **3951**

BUENOS AIRES, **25 ABR. 2017**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001684-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada IBUPIRAC GRIP / IBUPROFENO - CLORFENIRAMINA MALEATO - PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IBUPROFENO 400 mg - CLORFENIRAMINA MALEATO 4 mg - PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO 60 mg, aprobada por Certificado N° 55.379.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un

MA



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

3951

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada IBUPIRAC GRIP / IBUPROFENO - CLORFENIRAMINA MALEATO - PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IBUPROFENO 400 mg - CLORFENIRAMINA MALEATO 4 mg - PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO 60 mg, aprobada por Certificado N°



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

3951

55.379 y Disposición N° 0520/10, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 42 a 56.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0520/10 los prospectos autorizados por las fojas 42 a 46, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.379 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001684-17-5

DISPOSICIÓN N°

3951

Jfs

MM

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3951** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.379 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: IBUPIRAC GRIP / IBUPROFENO - CLORFENIRAMINA MALEATO - PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IBUPROFENO 400 mg - CLORFENIRAMINA MALEATO 4 mg - PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO 60 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0520/10.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021964-07-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 0342/11.	Prospectos de fs. 42 a 56, corresponde desglosar de fs. 42 a 46.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

MA

7



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N°
55.379 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **25. ABR. 2017** de.....

Expediente N° 1-0047-0000-001684-17-5

DISPOSICIÓN N° **3951**

Jfs *MA*

CE

[Signature]

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

SR

PROYECTO DE PROSPECTO

25 ABR. 2017

**IBUPIRAC GRIP
CLORFENIRAMINA
IBUPROFENO
PSEUDOEFEDRINA**
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

IBUPROFENO 400 mg, PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO 60 mg, CLORFENIRAMINA MALEATO 4 mg, Croscarmelosa Sódica 20 mg, Celulosa Microcristalina 415,65 mg, Dióxido de Silicio Coloidal 26,40 mg, Ácido Esteárico 28,80 mg, Estearato de Calcio 9,70 mg, Amarillo de Quinoleína Laca Aluminica al 30% 1,16 mg, Colorante Opadry II Translucent 85f19193 66,00 mg, Dióxido de Titanio 4,364 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico, antifebril, antihistamínico, descongestivo nasal.

INDICACIONES

IBUPIRAC GRIP, está indicado para el alivio sintomático de los estados gripales que cursen con congestión nasal o sinusal, alergia, rinorrea, fiebre y dolores corporales.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Farmacodinamia

Ibuprofeno es un agente antiinflamatorio no esteroide, derivado del ácido propiónico, que actúa por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Los estudios clínicos controlados han demostrado la actividad de ibuprofeno para el control del dolor y la inflamación, asociada con una reducción significativa de los efectos colaterales gastrointestinales comparado con aspirina. Los pacientes que hayan manifestado efectos adversos gastrointestinales con aspirina, pueden presentar una mejor tolerancia con ibuprofeno, aunque deben continuar siendo controlados cuidadosamente.

Los estudios clínicos con ibuprofeno han demostrado también, sus propiedades analgésicas y antifebriles.

Pseudoefedrina es un agente simpaticomimético con efectos sobre los receptores alfa adrenérgicos de la mucosa del tracto respiratorio, produciendo una vasoconstricción, lo que reduce la hiperemia y el edema de la membrana mucosa, aliviando los síntomas de congestión nasal. Estos efectos, posiblemente también se producirían sobre otros tejidos: trompa de Eustaquio, lo que produciría un equilibrio de la presión del oído medio.

Clorfeniramina, es un agente antihistamínico derivado de la propilamina, cuyo mecanismo de acción es bloquear selectivamente los receptores H₁ periféricos, lo que produce la inhibición de la acción de la histamina.

Farmacocinética

El ibuprofeno presenta una rápida absorción luego de la administración oral. Los niveles séricos pico se alcanzan 1 a 2 horas después de la dosis. Se absorbe más rápidamente cuando se lo administra en ayunas. La presencia de alimentos altera en grado mínimo la biodisponibilidad del ibuprofeno. En estudios de biodisponibilidad realizados en adultos, se

LLD_Arg_CDSv8.0_08Nov2016_v1.0

MM

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

observó que la administración conjunta de antiácidos que contenían hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio no interfirió en la absorción del ibuprofeno. La vida media de ibuprofeno es de 1,8 a 2,0 horas. Se metaboliza rápidamente y elimina en la orina (1% libre y 14% conjugado). Virtualmente, 24 horas después de la última dosis, la excreción de ibuprofeno es completa.

Pseudoefedrina es completamente absorbida en el tracto gastrointestinal, y es excretada prácticamente sin cambios a nivel urinario. Tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 5-8 horas. Es rápidamente distribuida a través del cuerpo; su volumen de distribución es de 2 a 3 l/kg. Luego de la administración oral de una dosis de 60 mg, se evidencia alivio de la congestión nasal dentro de los 30 minutos, y por un lapso de 4-6 hs de duración.

Con respecto a clorfeniramina, el pico de absorción ocurre dentro de la media hora de la administración, mientras que los niveles pico de concentración se encuentran aproximadamente dentro de las 2 horas. Es ampliamente distribuida a través de los tejidos corporales. Experimenta un extenso efecto de primer paso hepático. Aproximadamente un 50 % de la dosis es excretada en 12 hs, siendo del 3 al 18 % de manera inalterada. La vida media de eliminación es de aproximadamente 20 horas.

POSOLOGIA

Adultos y mayores de 12 años: 1 comprimido cada 4-6 horas. Dosis máxima: 4 comprimidos por día (no se debe superar la dosis de 240 mg de pseudoefedrina por día). No se debe utilizar este medicamento por más de 5 días para el alivio de los síntomas. Evitar la toma de este medicamento antes de acostarse.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes menores de 12 años. Hipersensibilidad al ibuprofeno, a la pseudoefedrina, a la clorfeniramina, o a otros componentes de la fórmula. Pacientes con antecedentes de síndrome de poliposis nasal, angioedema, broncoespasmo, o manifestaciones alérgicas inducidos por aspirina u otros antiinflamatorios no esteroides.

Úlcera gastroduodenal activa, insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal severa.

Pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO, o dentro de los 15 días de haberse interrumpido su administración. Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria por trastornos prostáticos, cardiopatías, hipertensión grave, enfermedad coronaria grave, taquiarritmias e hipertiroidismo.

Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se aconseja no administrar IBUPIRAC GRIP a pacientes con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia digestiva. Los AINEs, incluido el ibuprofeno, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GIs) serios, que incluyen inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado e intestino grueso, que pueden ser fatales. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar dichas complicaciones GIs con los AINEs, son los de edad avanzada, pacientes con enfermedad CV, pacientes que estén usando concomitantemente aspirina, corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con antecedentes o enfermedades activas gastrointestinales, tales como ulceración, sangrado GI o condiciones inflamatorias GIs. Se han reportado reacciones anafilactoides aún en pacientes que no han estado expuestos previamente al ibuprofeno. Debido a que el ibuprofeno se elimina principalmente por el riñón, en caso de administrarse a pacientes con insuficiencia renal leve, deberán ser monitoreados cuidadosamente y la dosis deberá reducirse a fin de evitar su acumulación.

LLD_Arg_CDSv8.0_08Nov2016_v1.0

MA

PIZIER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

No administrar IBUPIRAC GRIP a pacientes mayores de 40 años que presenten hipertensión arterial o alteraciones cardiovasculares. Administrar con precaución a pacientes con obstrucción pilórica, hipertrofia prostática y diabetes mellitus. En pacientes de edad avanzada es probable que aparezcan mareos, sedación, confusión e hipotensión. La administración con otros simpaticomiméticos (descongestivos nasales, anorexígenos o psicoestimulantes del tipo de las anfetaminas), u otros antihistamínicos, debe ser realizada con prudencia. Los conductores de automóviles o de máquinas potencialmente peligrosas deberán evitar su ingestión pues puede producir somnolencia en pacientes particularmente sensibles. Es conveniente no ingerir alcohol durante el tratamiento con este medicamento.

Si bien el efecto antiagregante plaquetario del ibuprofeno es menor que el de la aspirina, debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones en la coagulación o bajo terapia anticoagulante. Puede producir retención de líquido y edemas, por ende no deberá utilizarse en pacientes con hipertensión o descompensación cardíaca. Raramente se han reportado escotomas, alteración en la visión de los colores y/o visión borrosa o disminuida. Ante el desarrollo de estas alteraciones se debe discontinuar el uso de IBUPIRAC GRIP y realizar un examen oftalmológico que incluya un campo visual central y evaluación de la visión de los colores. Puede producir alteraciones en los niveles de transaminasas. Si las alteraciones en las pruebas de la función hepática persisten o empeoran, se desarrollan signos y síntomas compatibles con alteraciones hepáticas, o si aparecen manifestaciones sistémicas (por ejemplo: eosinofilia, erupción, etc.), IBUPIRAC GRIP debe ser discontinuado. Raramente se ha reportado hepatotoxicidad grave.

En pacientes de riesgo (aquellos con hipovolemia real o efectiva o aquellos con insuficiencia renal previa) se puede desencadenar una insuficiencia renal aguda o una exacerbación de la insuficiencia preexistente, que usualmente revierten al suspender la medicación. Raramente, se han reportado casos de nefritis intersticial aguda y síndrome nefrótico.

Raramente, con ibuprofeno se han reportado casos de meningitis aséptica, el 50% han sido en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico, que han mejorado luego de la suspensión de la medicación. El consumo concomitante de más de 3 bebidas alcohólicas por día, aumenta el riesgo de toxicidad hepática y sangrado gastrointestinal.

Insuficiencia suprarrenal: Deberá tenerse especial precaución en pacientes que reciben ibuprofeno junto con terapia corticosteroidea prolongada, dicha terapia debe ser reducida lentamente y no discontinuarse en forma abrupta.

Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos CV trombóticos serios, infarto miocárdico y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad CV ya existente o factores de riesgo CV, podrían correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa de referencia.

Uso en ancianos: No se requieren ajustes especiales de la dosificación en este grupo etario, a menos que haya un deterioro de la función hepática o renal, en tales casos la dosis debe ser evaluada en forma individual.

Uso en pediatría: Se encuentra contraindicada la utilización de IBUPIRAC GRIP en pacientes menores de 12 años.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Se encuentra contraindicado el uso de IBUPIRAC GRIP durante el embarazo y el período de lactancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Al igual que con el resto de los AINEs, con IBUPIRAC GRIP, por contener ibuprofeno, pueden producirse interacciones con otros medicamentos:

Anticoagulantes orales y heparina: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

LLD_Arg_CDSv8.0_08Nov2016_v1.0

MN

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

Litio: El ibuprofeno puede producir una elevación de los niveles plasmáticos de litio, así como una reducción en su depuración renal.

Diuréticos: En algunos pacientes el ibuprofeno puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y de las tiazidas.

AINE: pueden aumentar los potenciales efectos adversos propios de esta clase de medicamentos.

Metotrexato: El ibuprofeno, al igual que la mayoría de los AINEs, disminuye la eliminación renal de metotrexato produciendo niveles plasmáticos elevados y prolongados, y aumentando el riesgo de toxicidad.

Sales de oro: Aún cuando los AINEs se utilicen comúnmente en forma simultánea con compuestos de oro en el tratamiento de la artritis, deberá tenerse en cuenta la posibilidad que el uso concomitante pueda aumentar el riesgo de efectos adversos renales.

Ibuprofeno es un fármaco de alta ligadura proteica y, por lo tanto, podría desplazar a otras drogas unidas a proteínas. Debido a ello, se necesita un monitoreo médico cuidadoso respecto de la dosis de otros fármacos de alta ligadura proteica.

Inhibidores de la enzima convertidora: Reducción del efecto antihipertensivo por inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras por el AINE.

Antagonistas H2: La administración concomitante de cimetidina o ranitidina no tuvo un efecto importante en las concentraciones séricas de ibuprofeno.

Por presentar clorfeniramina, la asociación con otros antihistamínicos H1 podría aumentar el riesgo de aparición de sedación o de efectos anticolinérgicos. Los simpaticomiméticos (como la pseudoefedrina) pueden disminuir los efectos antihipertensivos de la metildopa, la reserpina y la guanetidina e invertir parcialmente la acción hipotensora de los betabloqueantes. El empleo de IBUPIRAC GRIP junto con otros simpaticomiméticos (descongestivos nasales, anorexígenos o psicoestimulantes del tipo de las anfetaminas), antidepressivos tricíclicos o IMAO puede producir una elevación de la presión arterial. Debido a la acción prolongada de los IMAO, esta interacción es posible hasta 15 días después de interrumpida la administración de IMAO. Cuando se administra pseudoefedrina concomitantemente con digital puede estimular la actividad de los marcapasos ectópicos. Los antiácidos aumentan la tasa de absorción de la pseudoefedrina, en tanto que el caolín la disminuye. La administración concomitante de anestésicos volátiles halogenados aumenta el riesgo de hipertensión perioperatoria.

Interacciones con las pruebas de laboratorio: Suspender la administración de antihistamínicos aproximadamente 4 días antes de realizar pruebas de sensibilización cutánea, ya que estos fármacos pueden impedir o disminuir la aparición de reacciones que, de otro modo, serían positivas. El efecto de los anticoagulantes orales puede ser inhibido por los antihistamínicos.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos que pueden aparecer durante el tratamiento con IBUPIRAC GRIP son:

Los más frecuentes son los **gastrointestinales**. *Ocasionales (de 1 a 3%):* náuseas, dolor epigástrico, pirosis, sequedad de boca, diarrea, vómitos, indigestión, constipación, espasmos o dolor abdominal, meteorismo y flatulencia. *Raros (< 1%):* úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, melena, gastritis, hepatitis, ictericia, alteraciones de las pruebas de la función hepática.

Sistema Nervioso Central. *Ocasionales:* mareos, somnolencia cefaleas, nerviosismo, dificultad de concentración. *Raros:* depresión, insomnio, confusión, labilidad emocional, meningitis aséptica con fiebre y coma.

Dermatológicos. *Ocasionales:* erupción y prurito. *Raros:* erupciones vesiculoampollosas, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, alopecia.

Sensoriales. *Ocasionales:* tinnitus. *Raros:* pérdida de la audición, ambliopía (visión borrosa o disminuida, escotomas o alteraciones en la visión de los colores).

Hematológicos. *Raros:* neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia con o sin púrpura, eosinofilia, disminución de la hemoglobina y del hematocrito. **Metabólicos/endócrinos.** *Ocasionales:* disminución del apetito.

LLD_Arg_CDSv8.0_08Nov2016_v1.0

MA

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Acreditada Legal

Cardiovasculares. Ocasionales: edema y retención hídrica que generalmente responden a la discontinuación de la terapia. **Raros:** palpitaciones, aumento de la presión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con función cardíaca marginal.

Alérgicos: escalofríos, anafilaxia y broncoespasmo.

Renales. Raros: insuficiencia renal aguda, disminución del clearance de creatinina, azoemia, poliuria, cistitis, hematuria, necrosis papilar renal.

Misceláneos. Raros: sequedad de boca y ojos, úlceras gingivales, rinitis.

Los simpaticomiméticos en sujetos predispuestos, pueden provocar excepcionalmente síntomas de excitación central, alucinaciones y convulsiones o colapso cardiovascular con hipotensión.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas más frecuentemente informados en los casos de sobredosis incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, signos de hepatotoxicidad, letargo y mareos, cefaleas, depresión del SNC, coma, insuficiencia renal aguda, apnea, toxicidad cardiovascular, hipertensión, convulsiones, ansiedad y crisis hipertensivas. Por la presencia de clorfeniramina pueden aparecer los siguientes síntomas: sedación, mareo, ataxia, tinnitus, visión borrosa, alteración del estado de alerta, cianosis e hipotensión, sudoración, vértigo y acúfenos. Orientativamente se aconseja realizar lavado gástrico o inducción del vómito y medidas sintomáticas de apoyo.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACION

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

Ibupirac Grip se presenta en envases que contienen 10 comprimidos recubiertos.

E.M.A.M.S. - Certificado N° 55.379

PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 08/Nov/2016

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

LLD_Arg_CDSv8.0_08Nov2016_v1.0

MA

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal