



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1043-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 31 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-0000-021917-11-3

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-021917-11-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones INVESTI FARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma no existe un producto similar comercializado en la República Argentina, ni uno similar autorizado para su consumo público en por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 5° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, en la que informa que la solicitud objeto de estos actuados de se refiere a la formulación de una especialidad medicinal que será elaborado en nuestro país en la forma farmacéutica COMPRIMIDOS EFERVESCENTES conteniendo PARACETAMOL 500mg + ACETILCISTEINA 200 mg + PSEUDOEFEDRINA 40 mg.

Que asimismo esa Dirección refiere que esos principios activos a concentraciones similares se encuentran comercializados en nuestro país y Países de Anexo I, como multiempaque, avalándose su seguridad y eficacia.

Que en consecuencia esa Dirección considera que la documentación presentada se encuentra en concordancia con la normativa vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del 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 a la firma INVESTI FARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la especialidad medicinal de nombre comercial IF-4301 y nombre/s genérico/s PARACETAMOL + ACETILCISTEINA + PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina según los datos identificatorios característicos que figuran en de la presente Disposición.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s que consta/n en IF-2018-02425478-APN-DERM#ANMAT; de prospectos/s que consta/n en IF-2018-02425660-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º - Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los datos Identificatorios característicos autorizados en el Artículo 1º de la presente disposición.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con los documentos autorizados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: IF-4301

Nombre/s genérico/s: PARACETAMOL + ACETILCISTEINA + PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO.

Forma/s farmacéutica/s: COMPRIMIDOS EFERVESCENTES.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JOSE RODÓ N° 6376/6424 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES; SAAVEDRA N° 4240 – CIUDADELA - PROVINCIA DE BUENOS AIRES; FRAY CAYETANO RODRIGUEZ N° 3520 – CIUDADELA - PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS EFERVESCENTES.

Nombre Comercial: IF-4301.

Clasificación ATC: NO2BE51.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento sintomático de corto plazo del resfrío y de los cuadros gripales que se acompañan de un aumento de las secreciones respiratorias densas y viscosas, fiebre, dolor en las extremidades y congestión nasal.

Concentración/es: 500 mg de PARACETAMOL, 200 mg de ACETILCISTEINA, 40 mg de PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PARACETAMOL 500 mg, ACETILCISTEINA 200 mg, PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO 40 mg.

Excipientes: SACARINA SÓDICA 6 mg, AMARILLO OCASO 1 mg, CICLAMATO DE SODIO 60 mg, ÁCIDO ESTEÁRICO 54 mg, CARBONATO DE SODIO 220 mg, BICARBONATO DE SODIO 630 mg, ÁCIDO ASCORBICO 5 mg, POLIETILENGLICOL 8000 72 mg, ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO 850 mg, CROSPVIDONA 20 mg, ESENCIA DE NARANJAS 10 mg, MANITOL 825 mg, SUCRALOSA 35 mg, L-LEUCINA 72 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: TUBO DE POLIPROPILENO CON TAPA CON DESECANTE.

Presentación: 8, 12 y 15 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES.

Contenido por unidad de venta: 8, 12 y 15 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C EN LUGAR SECO. Condición de expendio:

BAJO RECETA.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021917-11-3

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.31 18:22:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.31 18:22:19 -0300'



ORIGINAL



Contenido: 8 comprimidos efervescentes.

IF-4301
PARACETAMOL + ACETILCISTEÍNA + PSEUDOEFEDRINA
Comprimidos efervescentes
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

FORMULA

Cada comprimido efervescente contiene: Paracetamol 500,00 mg; Acetilcisteina 200,00 mg; Pseudoefedrina clorhidrato 40,00 mg. Excipientes: Carbonato de sodio 220,00 mg; Bicarbonato de sodio 630,00 mg; Acido citrico anhidro 850,00 mg; Ciclamato de sódio 60,00 mg; Sacarina sódica 6,00 mg; Acido ascórbico 5,00 mg; Manitol 825,00 mg; Polietilenglicol 8000 72,00 mg; L-Leucina 72,00 mg; Colorante amarillo ocaso 1,00 mg; Acido esteárico 54,00 mg; Sucralosa 35,00 mg; Esencia de naranja 10,00 mg; Crospovidona 20,00 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires.
Acondicionamiento en Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires y/o Saavedra 4240 – 1702 – Ciudadela – Pcia. de Buenos Aires y/o Fray Cayetano Rodriguez 3520 – Ciudadela – Pcia. de Buenos Aires

LABORATORIO INVESTITI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 12 y 15 comprimidos efervescentes.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTITI-FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
DIRECTORA TÉCNICA - BIOQUÍMICA
IF-2018-00000000-25478-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02425478-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 15 de Enero de 2018

Referencia: 21917-11-3 RÓTULO

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.15 16:16:36 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.15 16:16:37 -03'00'



ORIGINAL



INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

IF-4301

PARACETAMOL + ACETILCISTEÍNA + PSEUDOEFEDRINA

Comprimidos efervescentes

Vía oral

FORMULA

Cada comprimido efervescente contiene: Paracetamol 500,00 mg; Acetilcisteína 200,00 mg; Pseudoefedrina clorhidrato 40,00 mg. Excipientes: Carbonato de sodio 220,00 mg; Bicarbonato de sodio 630,00 mg; Acido cítrico anhidro 850,00 mg; Ciclamato de sódio 60,00 mg; Sacarina sódica 6,00 mg; Acido ascórbico 5,00 mg; Manitol 825,00 mg; Polietilenglicol 8000 72,00 mg; L-Leucina 72,00 mg; Colorante amarillo oca 1,00 mg; Acido esteárico 54,00 mg; Sucralosa 35,00 mg; Esencia de naranja 10,00 mg; Crospovidona 20,00 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Mucolítico. Descongestivo. Antifebril.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático de corto plazo del resfrío y de los cuadros gripales que se acompañan de un aumento de las secreciones respiratorias densas y viscosas, fiebre, dolor en las extremidades y congestión nasal.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

La acetilcisteína posee propiedades mucolíticas y antioxidantes. Su efecto mucolítico se debe a la capacidad de su grupo sulfhidrilo para reducir los puentes disulfuro de las mucoproteínas presentes en las secreciones respiratorias. De esta manera, la acetilcisteína fluidifica las secreciones de las vías respiratorias, favoreciendo la expectoración y calmando el reflejo de la tos. La propiedad antioxidante proviene del hecho de que las conexiones electrofílicas y oxidantes son inactivadas directamente por la acetilcisteína e indirectamente por el glutatión. A través de la cisteína, la acetilcisteína pone a disposición un precursor esencial de la síntesis del glutatión y aumenta así las reservas endógenas del mismo.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTITA FARMA S.A.

IF-2018-02423660-APN-DERM#ANMAT

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA


INVESTITA

ORIGINAL



El paracetamol es un analgésico y antipirético de acción central y periférica. El mecanismo de acción aún no ha sido completamente dilucidado. Por lo que se refiere al efecto analgésico, está demostrado que la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas es mayor a nivel central que a nivel periférico. El efecto antipirético se basa en la inhibición del efecto de los pirógenos endógenos sobre el centro termorregulador hipotalámico.

El clorhidrato de pseudoefedrina posee propiedades simpaticomiméticas directas e indirectas. Tiene efectos vasoconstrictores, descongestivos y broncodilatadores que se traducen en un aflojamiento de las secreciones mucosas presente en las vías aéreas superiores.

Farmacocinética:

Los distintos principios activos presentes en IF-4301 poseen las siguientes propiedades farmacocinéticas:

Absorción: La absorción de la acetilcisteína después de su administración oral es rápida y completa. Debido al elevado metabolismo de primer paso hepático, la biodisponibilidad del N-acetilcisteína es solamente de alrededor del 10%. El paracetamol se absorbe rápida y completamente tras su administración oral, obteniéndose las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente entre 30 minutos y 2 horas. El clorhidrato de pseudoefedrina se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. Después de su administración oral, la concentración plasmática máxima se alcanza al cabo de 1,5 a 2 horas aproximadamente.

Distribución: En el organismo, la acetilcisteína se encuentra en parte en forma libre y en parte unida a las proteínas plasmáticas por puentes bisulfuros. La acetilcisteína difunde principalmente en el medio acuoso del espacio extracelular. Se localiza sobre todo en hígado, riñones, pulmones y en las secreciones bronquiales. Se desconoce si la acetilcisteína pasa a la leche materna. El paracetamol difunde de manera prácticamente homogénea en la mayoría de los líquidos corporales. El volumen de distribución es de aproximadamente 1,3 l/kg. A las dosis terapéuticas, la unión a proteínas plasmáticas es escasa (<20%), siendo mayor en caso de sobredosis (50%). El paracetamol pasa a leche materna. El volumen de distribución del clorhidrato de pseudoefedrina es de 2,6 a 3,5 l/kg. No se dispone de información relativa a la distribución de la pseudoefedrina en los tejidos; sin embargo, se supone que difunde rápidamente, como es el caso para las otras bases orgánicas. La pseudoefedrina cruza la barrera heatoencefálica y la barrera placentaria.

Metabolismo: El metabolismo de N-acetilcisteína comienza inmediatamente después de la toma del producto. Es deacetilado ya en la pared intestinal y luego de su primer paso hepático convertido en L-cisteína, también activa, siendo a continuación metabolizado a sustancias inactivas. El paracetamol es metabolizado en el hígado y luego sometido principalmente a dos vías de biotransformación: se elimina en la orina bajo la forma de conjugados glucurónidos (60 al 80%) o sulfatados (20 al 40%). Una muy pequeña cantidad (<4%) es oxidado por el citocromo P450 y probablemente transformado en un


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODENADA

INVESTITA S.A.
IF-2018-01425660-APN-DERM#ANMAT

VIVIANA B. RIVAS
FARMACÉUTICA - DIOQUIERNA
DIRECTORA TÉCNICA

página 2 de 9



ORIGINAL



metabolito hepatotóxico, normalmente purificado por la conjugación con glutatión. La pseudoefedrina es metabolizada en el hígado por N-desmetilación sólo en aproximadamente un 1%.

Eliminación: Alrededor del 30% de la dosis de acetilcisteína administrada es eliminada directamente por vía renal. Los metabolitos principales son la cistina y la cisteína. Además se eliminan pequeñas cantidades de taurina y sulfatos. Respecto de la eliminación de la fracción no excretada por vía renal, no se dispone de estudios hasta el momento. La eliminación de paracetamol sin modificar (2 al 5%) así como la de los metabolitos tiene lugar por vía renal. La vida media de eliminación del paracetamol tras dosis terapéuticas es de 1 a 3 horas en el adulto. La duración del efecto es de 3 a 4 horas. Hasta un 98% de la dosis del paracetamol administrado se elimina por orina dentro de las 24 horas, más del 80% bajo formas combinadas con glucurónido y sulfato. La vida media de eliminación de la pseudoefedrina es de varias horas y depende del pH urinario: para valores de pH urinario de 5,6 a 6, la vida media es de 5 a 8 horas, para un valor de pH de 8, es de 9 a 15 horas. Alrededor del 90% se elimina por orina sin modificaciones. Debido a su propiedad de acidificar la orina, la acetilcisteína puede aumentar la eliminación de la pseudoefedrina.

Insuficiencia hepática: La vida media del paracetamol no se modifica en la mayoría de los pacientes que sufren de insuficiencia hepática leve. Sin embargo, en los pacientes que sufren de insuficiencia hepática severa, se prolonga considerablemente.

Insuficiencia renal: Se dispone de pocos datos relativos al metabolismo del paracetamol en pacientes con insuficiencia renal, no existiendo evidencia de prolongación de la vida media. De todas maneras, se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes bajo hemodiálisis, la vida media puede verse disminuida alrededor de 40 a 50% después de la administración de dosis terapéuticas de paracetamol.

Ancianos: En los pacientes ancianos la vida media de eliminación de medicamentos puede verse prolongada con la consiguiente disminución del clearance de los mismos.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- **Adultos y niños mayores de 12 años:**

Comprimido efervescente de IF-4301:

Un comprimido efervescente tres veces por día, debiendo transcurrir al menos cuatro horas entre una toma y otra.

Dosis máximas: La dosis máxima de pseudoefedrina es de 240 mg por día.

Los comprimidos efervescentes deben disolverse en un vaso de agua (fría o caliente) y tomarse.

Periodo de tratamiento máximo: 5 días en adultos y niños mayores de 12 años. No es recomendable


GRACIELA B. SHINYASHKI
APODERADA

INVESTITA S.A.
IF-2018-02425660-APN-DERM#ANMAT

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECCION TECNICA

página 3 de 9



ORIGINAL



utilizarlo más de cuatro días sin indicación médica.

- **Ancianos**

No se han realizado estudios específicos en pacientes ancianos. En función de la evidencia acumulada durante el uso clínico se considera que la dosis de pseudoefedrina habitual para adultos es adecuada para los pacientes ancianos, aunque se debe tener en cuenta que estos últimos pueden presentar mayor sensibilidad a las aminas simpaticomiméticas como la pseudoefedrina.

- **Niños y adolescentes**

IF-4301 no debe ser administrado a pacientes menores de 12 años.


CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la acetilcisteína, al paracetamol, al clorhidrato de pseudoefedrina o a cualquiera de los componentes de la formulación. Hipersensibilidad a los simpaticomiméticos. Hipertensión arterial severa o enfermedad coronaria. Hipertiroidismo. Feocromocitoma. Tratamiento concomitante o durante las dos semanas previas con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). Tratamiento concomitante con simpaticomiméticos. Enfermedad hepática o renal severas. Hepatitis aguda. Hiperbilirrubinemia constitucional hereditaria. Úlcera péptica activa, glaucoma de ángulo estrecho, problemas miccionales (como por ejemplo los vinculados a un adenoma avanzado de próstata), crisis asmática aguda. Embarazo. Lactancia. Niños menores de 12 años. El tratamiento concomitante con antitusivos de acción central no ha demostrado ser de utilidad clínica.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No deberán superarse las dosis recomendadas ni administrarse otros medicamentos que contengan paracetamol.

Al igual que las demás aminas simpaticomiméticas, la pseudoefedrina debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión arterial, afecciones cardiocirculatorias, predisposición al glaucoma, hipertrofia prostática y diabetes mellitus. IF-4301 no debería administrarse a


GRACIELA B. GHINYASHIKI
APODERADA
INVESTITA S.A.
IF-2018-02815660-APN-DERM#ANMAT
VIVIANA S. GIVAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
página 4 de 9



ORIGINAL



pacientes mayores de 40 años con problemas de hipertensión arterial o problemas cardiovasculares. Los pacientes ancianos pueden reaccionar con mayor sensibilidad a las aminas simpaticomiméticas como la pseudoefedrina.

El alcohol puede aumentar la hepatotoxicidad del paracetamol, en particular en caso de carencia alimentaria concomitante. En tales casos, aún las dosis terapéuticas de paracetamol pueden producir lesión hepática.

El paracetamol debe utilizarse con prudencia en los pacientes con trastornos de la función renal o hepática, anemia hemolítica y en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

La acetilcisteína administrada por vía oral puede desencadenar vómitos. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que presenten riesgo de hemorragias gastrointestinales (por ejemplo en caso de úlcera péptica latente o de várices esofágicas).

La administración concomitante de un antitusivo de acción central con acetilcisteína puede, al inhibir el reflejo de la tos y la autolimpieza fisiológica de las vías respiratorias, implicar un estorbo a la expulsión del moco, acompañado de un riesgo de broncoespasmo e infección de las vías respiratorias.

Debido al riesgo de broncoespasmo, se debe tener precaución con la administración de acetilcisteína en los pacientes afectados por asma bronquial y reacciones de hiperreactividad bronquial.

En caso de régimen alimentario reducido en sal, es necesario tener en cuenta el hecho de que los comprimidos efervescentes contienen sodio (cada comprimido efervescente de IF-4301 contiene 220 mg de sodio, que corresponden a 559 mg de cloruro de sodio).

Frente a la aparición de reacciones de hipersensibilidad o de broncoespasmo, se debe interrumpir inmediatamente el medicamento y, de ser necesario, tomar las medidas apropiadas.

Embarazo: Estudios de reproducción realizados con paracetamol y acetilcisteína en animales no pusieron de relieve ningún riesgo para el feto, pero no se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas. No se dispone de información suficiente sobre la toxicidad del clorhidrato de pseudoefedrina sobre la reproducción en animales. El clorhidrato de pseudoefedrina cruza la barrera placentaria. No se dispone de estudios controlados en la mujer embarazada para los principios activos tomados separadamente y tampoco respecto de su administración concomitante, por lo que IF-4301 no debería utilizarse durante el embarazo.

Lactancia: El paracetamol y el clorhidrato de pseudoefedrina. Se desconoce si la acetilcisteína se excreta en la leche materna. IF-4301 no debe utilizarse durante el período de lactancia. En caso de que sea imprescindible su indicación, deberá interrumpirse la lactancia.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTITA S.A.
IF-2018-02425660-ARM-~~DERM~~#ANMAT
VIVIANA B. FERRER
ARMACÉUTICA - FARMACIA
DIRECTORA TÉCNICA



ORIGINAL



Interacciones medicamentosas:

Acetilcisteína:

Debido al grupo sulfhidrilo (SH) reactivo de la acetilcisteína, puede verse disminuido el efecto de la ampicilina, tetraciclinas, macrólidos, cefalosporinas, aminoglucósidos y anfotericina B cuando la acetilcisteína entra en contacto directo con estas sustancias. En caso de tratamiento oral concomitante con acetilcisteína y alguno de estos antibióticos, deberá transcurrir un intervalo de al menos 2 horas entre las tomas. La administración concomitante con trinitrato de glicerina, puede potenciar el efecto vasodilatador e inhibidor sobre la agregación plaquetaria.

Debido a su propiedad acidificadora sobre la orina, la acetilcisteína puede aumentar la eliminación de las bases orgánicas débiles.

Paracetamol:

Los inductores enzimáticos como el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina, la isoniazida y la rifampicina pueden aumentar la toxicidad del paracetamol. El alcohol puede aumentar el hepatotoxicidad del paracetamol, en particular en caso de carencia alimentaria concomitante. En tales casos, aún las dosis terapéuticas de paracetamol pueden producir lesión hepática.

Los medicamentos que enlentecen el vaciamiento gástrico (ej.: propantelina) disminuyen la velocidad de reabsorción de paracetamol. Los medicamentos que aceleran el vaciamiento gástrico (ej.: metoclopramida) aumentan la velocidad de reabsorción de paracetamol.

Paracetamol puede prolongar hasta 5 veces la vida media de eliminación de cloranfenicol.

La administración concomitante de paracetamol con clorzoxazona puede aumentar la hepatotoxicidad de ambas sustancias.

La utilización concomitante con zidovudina puede potenciar el riesgo de neutropenia.

La salicilamida prolonga la vida media de eliminación de paracetamol y aumenta la producción de metabolitos hepatotóxicos.

Clorhidrato de pseudoefedrina:

Debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO ya que pueden potenciar el efecto de la pseudoefedrina.

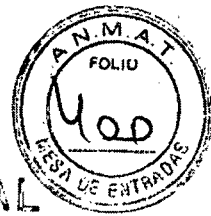
Debe evitarse también la asociación de pseudoefedrina con otros simpaticomiméticos, antihipertensivos, digitálicos o antidepresivos tricíclicos.

El hidróxido de aluminio puede aumentar la absorción de pseudoefedrina por el tracto gastrointestinal.

INVESTI FARMA S.A.
C/CIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
IP-2018-02405660-ARN-DE-
SARRE-
DIRETORIA TÉCNICA
DERM#ANMAT
página 6 de 9



ORIGINAL



REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos más frecuentemente observados en estudios clínicos llevados a cabo con la asociación de los principios activos presentes en IF-4301 en pacientes con resfriado y cuadros gripales fueron trastornos gastrointestinales.

Los siguientes eventos adversos han sido descritos para los diferentes principios activos:

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: *Raros:* trombocitopenia debida a una alergia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, neutropenia, anemia hemolítica (paracetamol).

Trastornos metabólicos y nutricionales: *Ocasionales:* falta de apetito (pseudoefedrina).

Trastornos del sistema nervioso: *Ocasionales:* agitación, insomnio (pseudoefedrina). *Raros:* cefaleas (acetilcisteína).

Trastornos cardiovasculares: *Ocasionales:* taquicardia y palpaciones (pseudoefedrina).

Trastornos del sistema inmune: *Raros:* reacciones alérgicas como edema de Quincke, distress respiratorio, broncoespasmo, accesos de sudoración, náuseas, hipotensión arterial llegando incluso a colapso cardiovascular (paracetamol); fiebre (acetilcisteína).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: *Raros:* reacciones alérgicas como distress respiratorio, broncoespasmo (paracetamol). *Ocasionales:* Un número menor de pacientes (5 a 10%) con asma inducida por ácido acetilsalicílico o con otras manifestaciones de intolerancia a ácido acetilsalicílico pueden reaccionar al paracetamol de manera similar (asma inducida por analgésicos).

En los pacientes predispuestos, puede sobrevenir una hipersensibilidad a la acetilcisteína que se manifiesta en forma de reacciones de los órganos respiratorios, y en los pacientes con un sistema bronquial hiperreactivo pueden producirse broncoespasmos en casos de asma bronquial.

Debido probablemente a la división del hidrógeno sulfúrico del principio activo acetilcisteína, el aire espirado puede tener temporalmente un olor desagradable.

Trastornos gastrointestinales: *Ocasionales:* acidez, náuseas, vómitos o diarrea (acetilcisteína); sequedad bucal (pseudoefedrina). *Raros:* náuseas (paracetamol).

Trastornos hepatobiliares: Lesión hepática, en combinación con alcohol (paracetamol).

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos: *Ocasionales:* reacciones cutáneas eritematosas, urticaria

y enrojecimiento de la piel (paracetamol). *Raras:* reacciones alérgicas como edema de Quincke (paracetamol); urticaria y otras reacciones de hipersensibilidad (acetilcisteína).

SOBREDOSIFICACIÓN

Acetilcisteína:

INVESTI-FARMIA S.A.
IR-2018-02425660-APN-DERM#ANMAT
VIVIANA B. CARRERA
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DISEÑO TÉCNICO
GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
página 7 de 9



Hasta el momento y debido a la muy baja toxicidad de la sustancia, no se conocen casos de sobredosis de acetilcisteína.

Paracetamol:

Después de una toma oral de 7,5 a 10 g de paracetamol en adultos y de 150 a 200 mg/kg. en los niños (en los pacientes predispuestos, como, por ejemplo, con un elevado consumo de alcohol o una disminución de las reservas de glutatión en caso de carencia alimentaria y a dosis más bajas), se han observado síntomas de intoxicación aguda en las células hepáticas y en los túbulos renales en forma de necrosis celulares potencialmente fatales.

Sin tratamiento, las concentraciones plasmáticas mayores a 200 mg/l al cabo de 4 horas, mayores a 100 mg/l al cabo de 8 horas, mayores a 50 mg/l al cabo de 12 horas y mayores a 30 mg/l al cabo de 15 horas producen lesiones hepáticas que pueden llevar a coma hepático fatal. La hepatotoxicidad depende directamente de las concentraciones plasmáticas.

Sintomatología:

1^{era} fase (=1^{er} día): náuseas, vómitos, dolores abdominales, falta de apetito, malestar general.

2^{da} fase (=2^{do} día): mejoría subjetiva, hepatomegalia, elevación de las transaminasas y de la bilirrubina, prolongación del tiempo de tromboplastina.

3^{era} fase (= 3^{er} día): marcada elevación de las transaminasas, ictericia, hipoglucemia, coma hepático.


Tratamiento:

Apenas se sospeche una intoxicación se deberá instaurar inmediatamente un tratamiento eficaz que incluya lavado gástrico (útil solamente dentro de las 2 primeras horas siguientes a la toma del medicamento) y a continuación, administración de carbón activado. Administrar luego N-acetilcisteína por vía oral (la N-acetilcisteína es el antídoto para la intoxicación con paracetamol). En las situaciones donde la aplicación oral del antídoto no es posible o no es fácil (por ejemplo por vómitos intensos u obnubilación), ésta puede ser administrada por vía intravenosa. Medir la concentración plasmática de paracetamol (no antes de 4 horas después de la utilización).

Pseudoefedrina:

Sintomatología:

La sobredosis de pseudoefedrina puede producir sensaciones de angustia, taquicardia, trastornos del ritmo cardíaco o hipertensión. Los pacientes ancianos pueden reaccionar con mayor sensibilidad a las aminas simpaticomiméticas. La sobredosis puede desencadenar alucinaciones así como una depresión del sistema nervioso central.


INVESTI - DERM
IF-2018-02425660-APN-DERM#ANMAT
GRACIELA B. SHINYASHAKI
APODERADA
DIRECCIÓN TÉCNICA
DIRETORA TÉCNICA
página 8 de 9



ORIGINAL



Tratamiento:

Deben adoptarse medidas de apoyo de la función respiratoria y control de los calambres. De ser necesario, deberá efectuarse lavado gástrico. Puede estar indicado el cateterismo vesical. En caso necesario, la eliminación de la pseudoefedrina puede ser acelerada por una diuresis ácida o por diálisis. 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.

PRESENTACIÓN

IF-4301 comprimidos efervescentes: Envases conteniendo 8, 12 y 15 comprimidos efervescentes.

Fecha de última revisión: .../.../...


**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires.
Acondicionamiento en Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires y/o Saavedra 4240 – 1702 – Ciudadela – Pcia. de Buenos Aires y/o Fray Cayetano Rodríguez 3520 – Ciudadela – Pcia. de Buenos Aires

INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW, Buenos Aires
Información al consumidor ☎ 4346-9910


INVESTI-FARMA S.A.
IF-2018-02425660-APN-DERM#ANMAT
VIVIANA SILVIA RIVAS
FARMACÉUTICA Y BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA
GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
página 9 de 9



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02425660-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 15 de Enero de 2018

Referencia: 21917-11-3 PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.15 16:17:00 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.15 16:17:01 -03'00'

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO **5 8 6 3 8**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica, de acuerdo a lo solicitado por la firma INVESTI FARMA S.A., que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

Nombre comercial: IF-4301

Nombre/s genérico/s: PARACETAMOL + ACETILCISTEINA + PSEUDOEFDRIINA CLORHIDRATO.

Forma/s farmacéutica/s: COMPRIMIDOS EFERVESCENTES.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JOSE RODÓ Nº 6376/6424 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES; SAAVEDRA Nº 4240 - CIUADDELA - PROVINCIA DE BUENOS AIRES; FRAY CAYETANO RODRIGUEZ Nº 3520 - CIUADDELA - PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS EFERVESCENTES.

Nombre Comercial: IF-4301.



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Clasificación ATC: NO2BE51.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento sintomático de corto plazo del resfrío y de los cuadros gripales que se acompañan de un aumento de las secreciones respiratorias densas y viscosas, fiebre, dolor en las extremidades y congestión nasal.

Concentración/es: 500 mg de PARACETAMOL, 200 mg de ACETILCISTEINA, 40 mg de PSEUDOEFEEDRINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PARACETAMOL 500 mg, ACETILCISTEINA 200 mg, PSEUDOEFEEDRINA CLORHIDRATO 40 mg.

Excipientes: SACARINA SÓDICA 6 mg, AMARILLO OCASO 1 mg, CICLAMATO DE SODIO 60 mg, ÁCIDO ESTEÁRICO 54 mg, CARBONATO DE SODIO 220 mg, BICARBONATO DE SODIO 630 mg, ÁCIDO ASCORBICO 5 mg, POLIETILENGLICOL 8000 72 mg, ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO 850 mg, CROSPVIDONA 20 mg, ESENCIA DE NARANJAS 10 mg, MANITOL 825 mg, SUCRALOSA 35 mg, L-LEUCINA 72 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: TUBO DE POLIPROPILENO CON TAPA CON DESECANTE.

Presentación: 8, 12 y 15 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES.

Contenido por unidad de venta: 8, 12 y 15 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES.

Período de vida Útil: 36 meses.



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C EN LUGAR SECO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición Autorizante.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-021917-11-3

DISPOSICIÓN Nº: **1043**

mb

31 ENE 2018



Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

DICTAMEN DE ACEPTACION- ASUNTOS JURIDICOS

1043

EXPEDIENTE :	1-0047-0000-021917-11-3	ENCUADRE	1.2.4.
LABORATORIO:	INVESTI FARMA S.A.		
PRODUCTO:	IF-4301		

Acreditación de la Representación Legal
No corresponde evaluar dicho ítem.

Acreditación de Personería
La personería del firmante de fs. 1 y ss. se acredita con la consulta a la base de datos de esta Administración Nacional.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).
No corresponde evaluar dicho ítem.

Encuadre del trámite
Artículo 5° del Decreto N° 150/92 (t.o 177/93).

Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.
La Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Intervención del I.N.A.M.E.
El Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Intervención del Departamento de Registro:
La Dirección de Gestión de Información Técnica ha tomado la intervención de su competencia.

En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.
El contrato de elaboración en los términos de la Res. Ex. Ms. As. N°223/96 con la firma ROEMMERS S.A.I.C..F se agrega a fs. 27/28.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por el Artículo 5to. inc a) del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.

Firma y Sello

DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS
Buenos Aires, 7 de noviembre de 2017

Dictamen N° 002470/17

Dra. Nora A. DONATO
DIRECTORA GENERAL
DE ASUNTOS JURÍDICOS
A.N.M.A.T.