



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3822**

BUENOS AIRES, 30 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003775-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A., solicita la aprobación de la nueva presentación de venta y nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada IF-4255 DIA / PARACETAMOL – ACETILCISTEINA – PSEUDOEFEDRINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR, Paracetamol 500,00mg – Acetilcisteína 200,00mg – Pseudoefedrina clorhidrato 40,00mg y IF- 4255 NOCHE / PARACETAMOL – CLORFENIRAMINA MALEATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR, Paracetamol 500,00mg – Clorferinamina Maleato 4,00mg, aprobada por Certificado N° 55.356.

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.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3822**

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un 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 a fojas 94 y 95 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada IF-4255 DIA / PARACETAMOL – ACETILCISTEINA – PSEUDOEFEDRINA y IF- 4255 NOCHE / PARACETAMOL – CLORFENIRAMINA MALEATO, aprobada por Certificado N° 55.356 y Disposición N° 0260/10, propiedad de la firma INVESTI FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 61 a 93.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 3822

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0260/10 los prospectos autorizados por las fojas 61 a 71, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º.- Autorízase a la firma INVESTI FARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IF-4255 DIA / PARACETAMOL – ACETILCISTEINA – PSEUDOEFEDRINA y IF- 4255 NOCHE / PARACETAMOL – CLORFENIRAMINA MALEATO, la nueva presentación de envases, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 4º. - 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° 55.356 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003775-11-1

DISPOSICION N° 3822

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3822**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.356 y de acuerdo a lo solicitado por la firma INVESTITI FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: IF-4255 DIA / PARACETAMOL – ACETILCISTEINA – PSEUDOEFEDRINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR, Paracetamol 500,00mg – Acetilcisteína 200,00mg – Pseudoefedrina clorhidrato 40,00mg y IF- 4255 NOCHE / PARACETAMOL – CLORFENIRAMINA MALEATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR, Paracetamol 500,00mg – Clorferinamina Maleato 4,00mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0260/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004340-09-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0260/10.-	Prospectos de fs. 61 a 93, corresponde desglosar de fs. 61 a 71.-



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Nueva presentación de Venta	Envases conteniendo: 8 sobres de IF-4255 DIA y 4 sobres de IF-4255 NOCHE.- Envases conteniendo: 12 sobres de IF-4255 DIA y 4 sobres de IF-4255 NOCHE.-	Envases conteniendo: 15 sobres de IF-4255 DIA y 5 sobres de IF-4255 NOCHE.-
-----------------------------	---	---

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma INVESTI FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.356 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 30 MAY 2011, del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-003775-11-1

DISPOSICIÓN Nº

js

3822

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



3822 61

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

IF-4255 DÍA Y NOCHE
PARACETAMOL + ACETILCISTEÍNA + PSEUDOEFEDRINA
PARACETAMOL + CLORFENIRAMINA
Polvo para reconstituir
Vía oral

FORMULA

Cada sobre de IF-4255 DÍA contiene: Paracetamol 500,00 mg; Acetilcisteína 200,00 mg; Pseudoefedrina clorhidrato 40,00 mg; Aspartame 7,00 mg; Acido ascórbico 5,00 mg; Manitol 2810,00 mg; Laca aluminica amarillo ocaso 2,00 mg; Esencia de Ananá 36,00 mg.

Cada sobre de IF-4255 NOCHE contiene: Paracetamol 500,00 mg; Clorfeniramina Maleato 4,00 mg; Lactosa Anhidra 500,00 mg; Polivinilpirrolidona 36,00 mg; Aspartame 7,00 mg; Manitol 2515,00 mg; Laca aluminica azul brillante 2,00 mg; Esencia de vainilla 36,00 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Mucolítico. Descongestivo. Antihistamínico. Antipirético.

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.

El paracetamol es un analgésico y antipirético de acción central y periférica. El mecanismo de acción aún

A. 2

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
FARMACIA TÉCNICA



3822

62

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.

El maleato de clorfeniramina es un antihistamínico (anti H1). Antagoniza varios efectos fisiológicos y patológicos de la histamina, como, por ejemplo, la constricción de la musculatura lisa bronquial y de la pared intestinal. Posee además propiedades sedativas.

Farmacocinética:

Los distintos principios activos presentes en **IF-4255 DÍA Y NOCHE** 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.

Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima de maleato de clorfeniramina se alcanza al cabo de 2 a 3 horas aproximadamente. El maleato de clorfeniramina sufre un efecto de primer paso hepático, por lo que su biodisponibilidad es de cerca de un 40%.

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.

INVESTI FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
ANALÍTICA Y TECNICA

El volumen de distribución del maleato de clorfeniramina es de alrededor de 3,2 l/kg, siendo la unión a proteínas plasmáticas cerca de un 70%. La clorfeniramina pasa la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna. No se sabe si atraviesa 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 metabolito hepatotóxico, normalmente purificado por la conjugación con glutatión.

La pseudoefedrina es metabolizada en el hígado por N-desmetilación sólo en aproximadamente un 1%. La clorfeniramina es metabolizada tras su paso a través de la mucosa gastrointestinal y en el hígado (efecto de primer paso), en un metabolito monodesmetilado (alrededor del 22%) y en un metabolito desmetilado (alrededor del 3%).

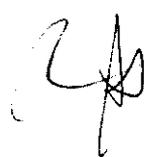
Eliminación: Alrededor del 30% de la dosis de acetilcisteína administrada es eliminada directamente por vía renal. Los metabolitos principales son la cistina y la cisteína. Además se eliminan pequeñas cantidades de taurina y sulfatos. Respecto de la eliminación de la fracción no excretada por vía renal, 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.

La eliminación de la clorfeniramina y sus metabolitos tiene lugar principalmente por vía renal; 20 al 35% de la dosis absorbida de clorfeniramina se elimina sin modificaciones. La vida media de eliminación puede variar entre 13 y 30 horas y depende del pH de la orina; en orina alcalina, alcanza valores más bajos. Por el contrario, la acetilcisteína, al acidificar la orina, puede aumentar la eliminación de la clorfeniramina.

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



INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
LABORATORIA TÉCNICA

3822
64



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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Sobre de IF-4255 DÍA:

Un sobre tres veces por día (mañana, mediodía, tarde), debiendo transcurrir al menos cuatro horas entre una toma y otra.

No se debe tomar **IF-4255 DÍA** durante la noche.

Sobre de IF-4255 NOCHE:

Un sobre por la noche antes de acostarse.

No se debe tomar **IF-4255 NOCHE** durante el día.

El polvo contenido en los sobres debe disolverse en un vaso de agua (fría o caliente) y tomarse.

Dosis máxima de pseudoefedrina: 240 mg/día.

Período de tratamiento máximo: 5 días en adultos y niños mayores de 12 años. No es recomendable 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-4255 DÍA Y NOCHE no debe ser administrado a niños menores de 12 años.

INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
FIBERIZADA TECNICA



38265

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la acetilcisteína, al paracetamol, al clorhidrato de pseudoefedrina, al maleato de clorfeniramina o a cualquiera de los componentes de la formulación. Hipersensibilidad a los simpaticomiméticos. Fenilketonuria (debido al componente aspartame). Hipertensión arterial severa o enfermedad coronaria. Hipertiroidismo. Feocromocitoma. Tratamiento concomitante o durante las dos semanas previas con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). 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. Niños menores de 12 años. El tratamiento concomitante con antitusivos de acción central no ha demostrado ser de utilidad clínica. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

No administrar a pacientes mayores de 40 años con hipertensión arterial o trastornos cardiovasculares. 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.

Los pacientes ancianos pueden reaccionar con mayor sensibilidad a las aminas simpaticomiméticas como la pseudoefedrina.

Como todos los antihistamínicos de primera generación, la clorfeniramina debe utilizarse con precaución en los pacientes con asma, broncoconstricción, insuficiencia respiratoria (enfisema, bronquitis crónica), predisposición al glaucoma, hipertrofia prostática, úlcera gástrica y estenosis pilórica.

La clorfeniramina puede producir somnolencia y disminuir, por lo tanto, la capacidad de reacción. Este efecto puede ser potenciado por la ingesta de alcohol, por lo que se aconseja extrema prudencia en caso de consumo concomitante de alcohol. El alcohol puede además 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).

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - QUÍMICA
KINETICA - FEMINA



INVESTI

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.

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.

Por contener aspartame, no debe administrarse a fenilcetonúricos.

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 información suficiente sobre la toxicidad del maleato de clorfeniramina sobre la reproducción en animales. No se puede excluir la posibilidad de que el maleato de clorfeniramina pueda causar efectos indeseables severos, como, por ejemplo, crisis de calambres en el feto y en el recién nacido.

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-4255 DÍA Y NOCHE** no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia: El paracetamol, el clorhidrato de pseudoefedrina y la clorfeniramina se excretan en la leche materna. El maleato de clorfeniramina puede producir efectos secundarios potencialmente severos en el lactante. Se desconoce si la acetilcisteína se excreta en la leche materna. **IF-4255 DÍA Y NOCHE** no debe utilizarse durante el período de lactancia. En caso de que sea imprescindible su indicación, deberá interrumpirse la lactancia.

Efecto sobre la aptitud para conducir vehículos y operar maquinaria: El maleato de clorfeniramina puede producir somnolencia y disminuir la capacidad de reacción. Por lo tanto, se aconseja extremar las precauciones en los pacientes que manejan vehículos o que utilizan máquinas. En caso de duda, es necesario renunciar a efectuar tales actividades. El consumo concomitante de alcohol puede implicar una potenciación considerable de este efecto.

Interacciones medicamentosas:

Acetilcisteína:

Debido al grupo sulfhidrido (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

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
KIBERNÉTICA TÉCNICA



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 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.

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.

Maleato de clorfeniramina:

La interacción entre la clorfeniramina y la fenitoína (antiepiléptico) puede resultar en un aumento de la tensión arterial.

La asociación de clorfeniramina y un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) puede producir una crisis hipertensiva.

La clorfeniramina puede reforzar el efecto de la procarbazina y disminuir el efecto de la betahistina y los corticoides.

Los tranquilizantes con acción central (barbitúricos, benzodiazepinas, clonidina, derivados de la morfina, etc.) pueden potenciar los efectos sedantes de la clorfeniramina.

La atropina y otras sustancias similares (antidepresivos tricíclicos, antiparkinsonianos y espasmolíticos de tipo anticolinérgico, etc.) pueden potenciar los efectos adversos anticolinérgicos.

INVESTI FARMAS.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
LIBERTAD TEXMEX



El alcohol puede potenciar los efectos del maleato de clorfeniramina, por lo que no se recomienda el consumo de alcohol durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos más frecuentemente observados en estudios clínicos llevados a cabo con la asociación de los principios activos presentes en **IF-4255 DÍA Y NOCHE** en pacientes con resfrió y cuadros gripales fueron sedación, somnolencia y trastornos gastrointestinales.

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

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

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

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuentes:* sedación, somnolencia, disminución de la vigilancia (clorfeniramina). *Ocasionales:* efectos anticolinérgicos, como, por ejemplo, nerviosismo, trastornos del sueño (clorfeniramina); agitación, insomnio (pseudoefedrina). *Raros:* cefaleas (acetilcisteína).

Trastornos oculares: *Ocasionales:* efectos anticolinérgicos, como por ejemplo, problemas de acomodación, precipitación de glaucoma (clorfeniramina).

Trastornos cardiovasculares: *Ocasionales:* taquicardia y palpitaciones (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:* efectos anticolinérgicos, como por ejemplo sequedad bucal, nasal y faríngea (clorfeniramina). 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); efectos anticolinérgicos, como por ejemplo constipación (clorfeniramina), sequedad bucal (pseudoefedrina y clorfeniramina). *Raros:* náuseas (paracetamol).

INVESTI FARMAS.A.

VIRIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA Y BIOQUÍMICA
HIBRIDACIÓN FARMACÉUTICA



INVESTI

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).

Trastornos renales y de las vías urinarias: *Ocasionales:* efectos anticolinérgicos, como por ejemplo problemas miccionales (clorfeniramina).

SOBREDOSIFICACIÓN

Acetilcisteína:

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).

INVESTI - FARMA S.A.
WILIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
FARMACIA TECNICA

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.

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.

Clorfeniramina:

Sintomatología:

Sus efectos se manifiestan entre los 30 minutos y las 2 horas siguientes a la absorción de la dosis y pueden durar varios días: excitación (sobre todo en el niño), depresión del sistema nervioso central (sobre todo en el adulto), contracciones musculares, crisis de calambres, hipertermia, hipotensión, colapso cardiovascular, parálisis del centro respiratorio y coma. Los niños reaccionan de manera particularmente sensible a las sobredosis de clorfeniramina.

Tratamiento:

Está indicado el tratamiento sintomático y de mantenimiento, pudiendo ser necesaria la ventilación mecánica.

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-4255 DÍA Y NOCHE :

Envases conteniendo 8 sobres de IF-4255 DÍA y 4 sobres de IF-4255 NOCHE.

Envases conteniendo 12 sobres de IF-4255 DÍA y 4 sobres de IF-4255 NOCHE.

Envases conteniendo 15 sobres de IF-4255 DÍA y 5 sobres de IF-4255 NOCHE.

Fecha de última revisión: .../.../...



INVESTI - FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
KIRCHENHOF 1250 - POSADAS



3822

71

**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°: 55.356

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 - C1440AKJ – Buenos Aires

Envasado en Fray Cayetano Rodríguez 3520 – Ciudadela Pcia. Bs. As. y/o Uruguay 363/5 – B1603DFG – Villa Martelli Pcia. Bs. As.

INVESTI FARMA S.A.

Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW, Buenos Aires

información al consumidor ☎ 4346-9910

INVESTI FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA