



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

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

DISPOSICIÓN N° 2530

BUENOS AIRES, 08 ABR 2011

VISTO el expediente N° 1-0047-0000-020700-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTPELLIER S.A solicita la aprobación de nuevo proyecto de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REFRIANEX / PSEUDOEFEDRINA SULFATO - PARACETAMOL - BROMHEXINA forma farmacéutica y concentración: Jarabe y Comprimidos recubiertos, Paracetamol 500mg, Pseudoefedrina sulfato 60mg, Bromhexina Clorhidrato 8mg (para comprimidos recubiertos), Paracetamol 2.500mg, Pseudoefedrina sulfato 600mg, Bromhexina Clorhidrato 80mg (para jarabe) autorizada por el Certificado N° 36.571.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de la Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°:5904/96 para la aprobación de nuevos rótulos, prospectos.

211



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

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

DISPOSICIÓN N° **2530**

Que las presentaciones, rótulos y prospectos deberán adecuarse a la Disposición A.N.M.A.T. N° 6907/10, correspondiente a Especialidades Medicinales que contengan Pseudoefedrina entre sus principios activos.

Que a fojas 71 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por los Decretos N°.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 47, 48, 55, 56, 63 y 64 y prospectos de fojas 49 a 54, 57 a 62 y 65 a 70 para la Especialidad Medicinal denominada REFRIANEX / PSEUDOEFEDRINA SULFATO - PARACETAMOL - BROMHEXINA propiedad de la firma MONTPELLIER S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 36.571 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente Disposición.



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

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

DISPOSICIÓN N° **2530**

ARTICULO 3. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020700-10-4

DISPOSICION N° **2530**

99


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



ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO
REFRIANEX
CLORFENIRAMINA
BROMHEXINA
PSEUDOEFEDRINA
PARACETAMOL

Jarabe

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta Bajo receta.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 100 ml.

Fórmula Cualitativa:

Cada 100 ml de jarabe contiene:

PARACETAMOL	2.500 mg
PSEUDOEFEDRINA SULFATO	600 mg
BROMHEXINA CLORHIDRATO	80 mg

Excipientes:

Acido citrico 400 mg; Agua purificada c.s.p. 100 ml, Azúcar refinada 25 g; Ciclamato de sodio 1 g; Citrato de sodio 400 mg; Cloruro de sodio 80 mg; Colorante rojo punzó 4R 3 mg; Esencia de Tutti Frutti 50 mg; Glicerina 18,75 g; Nipagin (Metilparabeno) 95 mg; Nipazol (Propilparabeno) 30 mg; Propilenglicol 41,2 g, Sacarina sódica 450 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente, no mayor de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

Virey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Germán Fernández Otero **Farmacéutico**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

“Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado N° 36.571

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO

Director Técnico



QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

LEONARDO RIZZO

Administrador

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

REFRIANEX

**PSEUDOEFEDRINA
PARACETAMOL
BROMHEXINA**

**Comprimidos recubiertos
Jarabe**

**Industria Argentina
Venta bajo receta**

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

PARACETAMOL 500 mg
PSEUDOEFEDRINA SULFATO 60 mg
BROMHEXINA CLORHIDRATO 8 mg

Croscarmellosa sódica 20 mg; estearato de magnesio 10 mg; povidona K-90 11 mg; celulosa microcristalina 30 mg; laca aluminica amarillo ocaso 560 mcg; laca aluminica amarillo tartrazina 300 mcg; celulosa microcristalina c.s.p. 760 mg; Opadry II White (YS-30-18056) 18,1 mg; sacarina sódica 950 mcg; vainillina 60 mcg; amarillo ocaso 45 mcg; Opadry Clear (YS-1-7006) 600 mcg.

“Este medicamento contiene tartrazina como colorante”

Cada 100 ml de jarabe contiene:

PARACETAMOL 2.500 mg
PSEUDOEFEDRINA SULFATO 600 mg
BROMHEXINA CLORHIDRATO 80 mg

Acido cítrico 400 mg; Agua purificada c.s.p. 100 ml; Azúcar refinada 25 g; Ciclamato de sodio 1 g; Citrato de sodio 400 mg; Cloruro de sodio 80 mg; Colorante rojo punzo 4R 3 mg; Esencia de Tutti Frutti 50 mg; Glicerina 18,75 g; Nipagin (Metilparabeno) 95 mg; Nipasol (Propilparabeno) 30 mg; Propilenglicol 41,2 g; Sacarina sódica 450 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Descongestivo. Mucolítico. Analgésico. antipirético. Antihistamínico. (R01B)

INDICACIONES:

Alivio sintomático de los cuadros gripales que cursen con congestión nasal, febrícula, dolor leve a moderado y tos.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERRIN ANDRÉZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

LEONARDO RIVERA
FEBRERO

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Acción farmacológica:

BROMHEXINA CLORHIDRATO: es un mucolítico. Al activar la síntesis de las sialomucinas, disminuye la viscosidad de las secreciones respiratorias favoreciendo su eliminación por el transporte mucociliar y la expectoración.

PSEUDOEFEDRINA SULFATO: simpaticomimético con actividad alfa predominante. La droga ejerce su efecto simpaticomimético de manera directa e indirecta, principalmente por la liberación de noradrenalina a nivel de las terminaciones nerviosas simpáticas. Es un descongestivo sistémico que actúa sobre los receptores alfa adrenérgicos vasculares de la mucosa del tracto respiratorio produciendo vasoconstricción. Reduce la hiperemia tisular, el edema y la congestión nasal, aumentando la permeabilidad de las vías respiratorias.

PARACETAMOL: posee propiedades analgésicas, antipiréticas y una débil actividad antiinflamatoria, por lo cual no es un fármaco útil para el tratamiento de la inflamación. Con respecto a su mecanismo de acción se considera: 1) que el PARACETAMOL tendría una mayor afinidad por las enzimas centrales que por las periféricas; y 2) puesto que en la inflamación hay exudación de plasma, los AINEs ácidos -de elevada unión a las proteínas- exudarían junto con la albúmina, alcanzando así altas concentraciones en el foco inflamatorio, las que no se obtendrían con el PARACETAMOL por su escasa unión a la albúmina.

Farmacocinética:

BROMHEXINA CLORHIDRATO: su absorción es rápida, alcanzándose el pico plasmático en 30 a 60 minutos. Es razón de un efecto de primer pasaje hepático importante, la biodisponibilidad de la droga es del 15% al 20%. La fijación a las proteínas plasmáticas es del orden del 90 al 99%. El volumen de distribución importante es testimonio de una fuerte difusión tisular especialmente a nivel broncopulmonar. La vida media aparente de la fase terminal de eliminación varía de 12 a 25 horas según los sujetos. La excreción se hace esencialmente por vía renal (85%) bajo forma de numerosos metabolitos glucuro o sulfoconjugados.

PSEUDOEFEDRINA SULFATO: después de la administración oral, la droga es rápida y completamente absorbida. Comienza a actuar en 30 minutos y una dosis de 60 mg tiene una duración de acción descongestiva de 4 a 6 horas. La **PSEUDOEFEDRINA SULFATO** sufre una metabolización parcial a nivel hepático donde es transformado en metabolito inactivo por N-demetilación. En el hombre y a un pH urinario de alrededor de 6, su vida media de eliminación varía de 5 a 8 horas. La droga y su metabolito son excretados por vía urinaria, siendo excretada sin modificación del 55 al 75% de la dosis administrada. La cinética de excreción es acelerada y la duración de acción disminuida si se acidifica la orina (pH=5). En caso de alcalinización de la orina, tiene lugar una reabsorción parcial.

Se considera que la **PSEUDOEFEDRINA** atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica. También puede aparecer en la leche materna.

PARACETAMOL: su absorción gastrointestinal es rápida y casi total. Se distribuye rápidamente a los medios líquidos. Su ligadura a las proteínas plasmáticas es escasa. La vida media plasmática es del orden de las 2 a 2½ horas.



ORIGINAL



El metabolismo hepático sigue dos vías metabólicas mayores; el **PARACETAMOL** es eliminado en la orina bajo forma glucuroconjugada (60-80%) y sulfocnjugada (20-30%) y en forma inmodificada (menos del 5%). Una pequeña fracción, inferior al 4%, es transformada con intervención del citocromo P₄₅₀ en un metabolito que sufre una conjugación con el glutatión. Luego de dosis masivas, la cantidad de este metabolito se halla aumentada.

POSOLOGÍA. DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis se ajustará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

Comprimidos:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 comprimido recubierto, tres ó cuatro veces por día. Dosis máxima de Pseudoefedrina Sulfato 240 mg/día.

Jarabe:

Niños de 2 a 6 años: 2,5 ml, tres ó cuatro veces al día. Dosis máxima de Pseudoefedrina Sulfato 60 mg/día.

Niños de 6 a 12 años: 5 ml, tres ó cuatro veces al día. Dosis máxima de Pseudoefedrina Sulfato 120 mg/día.

Mayores de 12 años y adultos: 10 ml, tres ó cuatro veces al día, con un intervalo no menor a 4 horas entre dosis. Dosis máxima de Pseudoefedrina Sulfato 240 mg/día.

Por contener PSEUDOEFEDRINA, la duración del tratamiento no debe superar los 5 días.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto. Hipertensión arterial severa. Pacientes que están recibiendo IMAO o dentro de las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Hipertrofia prostática. Úlcera péptica estenosante. Obstrucción piloro-duodenal. Obstrucción del cuello vesical. Acceso asmático agudo. Insuficiencia hepática y/o renal. Coronariopatías. Hipertiroidismo.

ADVERTENCIAS:

Este producto contiene **PARACETAMOL** en bajas dosis, por lo tanto, se recomienda evaluar el cuadro clínico a fin de complementar si fuera necesario con otras medidas antitérmicas.

No es aconsejable la administración simultánea de agentes depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, barbitúricos y/o bebidas alcohólicas), pues puede presentarse potenciación de efectos.

El producto puede comprometer la capacidad de reacción inmediata del paciente ante situaciones de emergencia, como conducción de vehículos o manejo de maquinaria peligrosa, por lo que debe ser advertido de ello.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
[Signature]
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
[Signature]
LEONARDO RIZO
RESERVA

Utilizar con precaución por su contenido en PARACETAMOL en pacientes con antecedentes de alcoholismo, en los tratados con inductores enzimáticos o con drogas consumidoras de glutatión (doxorubicina). En pacientes alérgicos a la aspirina el PARACETAMOL puede producir broncoespasmo.

No utilizar otros productos que contengan PARACETAMOL en su formulación.

No exceder la dosis máxima recomendada, ya que pueden ocurrir efectos adversos graves.

Si los síntomas persisten o empeoran luego de 5 días de tratamiento, se recomienda suspender el tratamiento y reevaluar la situación clínica.

El producto puede dar positivo en las pruebas de doping.

En pacientes con antecedentes de convulsiones, tener en cuenta que la administración de drogas simpaticomiméticas puede causar estimulación del sistema nervioso central.

El producto contiene azúcar.

Los mucolíticos pueden debilitar la barrera mucosa protectora gástrica, por lo cual deben utilizarse con cuidado en pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

PRECAUCIONES:

El tratamiento prolongado con el producto o la sobredosificación eventual puede provocar alteraciones hepáticas graves.

En niños mayores puede producirse una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad. Por su contenido en PARACETAMOL, debe tenerse en cuenta que de ser necesario agregar a la medicación un AINE antifebril o analgésico-antiinflamatorio puede producirse suma de efectos, sobredosificación y efectos adversos. Los pacientes ancianos son más proclives a presentar mareos, sedación, confusión, hipotensión, sequedad de boca y retención urinaria.

Tomar con precaución en pacientes que sean portadores de hipertensión arterial, patologías cardíacas, hipertiroidismo y diabetes, compensados.

Embarazo y lactancia: no se recomienda la administración del producto durante el embarazo, ni tampoco durante la lactancia en vista de que se carece de datos que garanticen la inocuidad de sus componentes en tales estados.

Uso geriátrico: los ancianos son más susceptibles para padecer efectos adversos anticolinérgicos y estimulantes del SNC.

Interacciones medicamentosas:

Vinculadas a la BROMHEXINA CLORHIDRATO:

Antitusivos: no es aconsejable la utilización conjunta con la BROMHEXINA.

Vinculadas a la PSEUDOEFEDRINA SULFATO:

Reserpina, Metildopa: las aminas simpaticomiméticas pueden reducir los efectos antihipertensivos de estos fármacos.

Anoréxicos, Anfetaminicos, Antidepresivos tricíclicos, IMAO: el uso conjunto de la PSEUDOEFEDRINA con cualquiera de estos medicamentos puede provocar un incremento de la presión sanguínea por aumento del efecto simpaticomimético.

Digilálicos: el uso conjunto de PSEUDOEFEDRINA y digilálicos puede aumentar el riesgo de arritmias.

Anestésicos generales: la administración de PSEUDOEFEDRINA antes o después de la anestesia general con cloroformo, ciclopropano o halotano puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares severas.



ORIGINAL



Vinculadas al PARACETAMOL:

Anticoagulantes orales: aumenta el efecto anticoagulante.

Anticonceptivos orales: probable disminución del efecto analgésico.

Barbitúricos: incrementan la toxicidad hepática del PARACETAMOL. Reducen su biodisponibilidad y su efecto terapéutico.

Colestiramina: disminuye la absorción de PARACETAMOL.

Metoclopramida y domperidona: aumento de la absorción y el efecto del PARACETAMOL.

El uso de otros antiinflamatorios no esteroideos concomitante con el PARACETAMOL puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos del mismo.

REACCIONES ADVERSAS:

Vinculadas a la BROMHEXINA:

Raramente: náuseas y vómitos, cefaleas, sudoración, rash y urticaria.

Vinculadas a la PSEUDOEFEDRINA:

Insomnio, sequedad de boca. Menos frecuentes: nerviosismo, vértigo, taquiarritmias, aumento tensional, palpitaciones, anorexia, retención urinaria, cefaleas, náuseas o vómitos, dilatación de pupilas o visión borrosa, debilidad, temblores, dolor de pecho.

Vinculadas al PARACETAMOL:

Raramente, rash cutáneo, urticaria. La sobredosis aguda de PARACETAMOL puede ocasionar una necrosis hepática dosis-dependiente. Excepcionalmente trombocitopenia y agranulocitosis.

SOBREDOSIFICACION:

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

Síntomas y Signos:

Si predominan los efectos de la intoxicación antihistaminica en niños pequeños puede observarse: excitación, alucinaciones, ataxia, incoordinación, temblor, rubor facial y fiebre. En casos muy severos: dilatación pupilar, convulsiones y coma.

En adultos: excitación, convulsiones o bien depresión con somnolencia y coma en casos muy graves.

Si en cambio predominan los efectos tóxicos simpaticomiméticos los síntomas refendos al SNC pueden incluir desasosiego, vértigo, temblor, hiperreflexia, irritabilidad e insomnio.

También pueden observarse dificultad en la micción, cefalea, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión seguida por hipotensión y colapso circulatorio.

En algunos casos puede observarse intoxicación atropinica.

La intoxicación por dosis masivas de PARACETAMOL puede causar toxicidad hepática en algunos pacientes. Raramente se ha informado toxicidad hepática en adultos y adolescentes luego de una sobredosis masiva menor a 10 g. Los casos fatales son infrecuentes (menos del 3 - 4% de los casos no tratados), y prácticamente no se observaron con sobredosis menores a 15 g. En niños, sobredosis de hasta 150 mg/Kg no se asociaron con toxicidad hepática. Los síntomas precoces luego de una sobredosis hepatotóxica potencial pueden ser: náuseas, vómitos, diaforesis y malestar general. La

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



Montpellier

Quimica Montpellier S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APROBADO

ORIGINAL



evidencia clínica y de laboratorio de toxicidad hepática puede no ser aparente hasta después de 48 a 72 hs después de la ingestión.

La toxicidad grave o mortal es extremadamente infrecuente en niños, posiblemente debido a diferencias en la metabolización del PARACETAMOL.

Ante esta eventualidad comunicarse con un hospital o unidad de toxicología, por ejemplo:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 minutos luego del carbón activado).

En caso de depresión del SNC debe evaluarse cuidadosamente la administración de estimulantes centrales ya que estos pueden precipitar la aparición de convulsiones. El cloruro de amonio acidifica la orina y favorece la excreción de PSEUDOEFEDRINA.

En la intoxicación por PARACETAMOL en adultos y adolescentes, sin tener en cuenta la cantidad de droga ingerida, administrar inmediatamente acetilcisteína si han transcurrido 24 horas o menos de la ingesta.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 100 ml de jarabe.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente, no mayor de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 36.571

Director Técnico:

German Fernandez Otero, Farmacéutico

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Virey Liniers 673 (1220) Capital Federal

Fecha de última revisión:

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
German Fernandez Otero
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. Leonardo Bizzo
DR. LEONARDO BIZZO
FARMACIA