



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD



CONCEDE A MINTLAB Co. S.A., EL REGISTRO  
SANITARIO N° F-15.098/05, RESPECTO DEL  
PRODUCTO FARMACÉUTICO FRAXOL DN  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

YPA/TTA/CLC/pgg  
B11/Ref.: 12.284/05

01.09.2005\*007427

RESOLUCIÓN EXENTA N°: \_\_\_\_\_/

SANTIAGO,

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en artículo 42° del D.S. N° 1876/95 del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **FRAXOL DN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, para los efectos de su fabricación y venta en el país, el acuerdo de la Décimo Octava Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Similares, de fecha 26 de Mayo del 2005; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37° letra b) y 39° letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

1 - INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el N° **F-15.098/05**, el producto farmacéutico **FRAXOL DN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, a nombre de Laboratorio Mintlab Co S.A, para los efectos de su fabricación y venta en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado, por el Laboratorio de Producción de propiedad de Laboratorio Mintlab Co S.A., ubicado en Nueva Andrés Bello N° 1940 – 1960, Independencia, Santiago, quien efectuará la distribución y venta como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

**Cada comprimido recubiertos día contiene:**

**Núcleo:**

Paracetamol	500,00 mg
Pseudoefedrina sulfato	60,00 mg
Polividona (P.V.P. K-30)	32,50 mg
Lauril sulfato de sodio	6,50 mg
Croscarmelosa sódica	32,50 mg
Estearato de magnesio	3,25 mg
Celulosa microcristalina ( PH-102) c.s.p.	700,00 mg

**Recubrimiento:**

* Recubrimiento polimérico blanco (Opadry II blanco)	19,90 mg
Colorante FD&C amarillo N°5, laca	0,10 mg

**\* Composición del recubrimiento polimérico blanco (Opadry II blanco):**

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado  
Dióxido de titanio  
Macrogol 3000  
Talco venecia



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD



INSTITUTO DE SALUD  
PÚBLICA DE CHILE

**Cada comprimido recubierto noche contiene:**

**Núcleo:**

Paracetamol	500,00 mg
Pseudoefedrina sulfato	60,00 mg
Clorfenamina maleato	4,00 mg + 3% exceso
Polividona (P.V.P. K-30)	32,50 mg
Lauril sulfato de sodio	6,50 mg
Croscarmelosa sódica	32,50 mg
Estearato de magnesio	3,25 mg
Celulosa microcristalina (PH-102) c.s.p.	700,00 mg

**Recubrimiento:**

* Recubrimiento polimérico blanco (Opadry II blanco)	19,14 mg
Colorante FD&C Rojo N°40, laca	0,16 mg
Colorante FD&C Azul N°2, laca	0,70 mg

**\* Composición del recubrimiento polimérico blanco (Opadry II blanco)**

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado  
Dióxido de titanio  
Macrogol 3000  
Talco venecia

c) Período de eficacia: 24 meses, almacenado a no más de 25°C

d) Presentación:

Venta público: Estuche de cartulina impreso, que contiene 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27 ó 30 comprimidos recubiertos DÍA en blister de PVC transparente y aluminio impreso, más 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 comprimidos recubiertos NOCHE en blister de PVC transparente y aluminio impreso, respectivamente.

Muestra médica: Estuche de cartulina impreso, que contiene 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27 ó 30 comprimidos recubiertos DÍA en blister de PVC transparente y aluminio impreso, más 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 comprimidos recubiertos NOCHE en blister de PVC transparente y aluminio impreso, respectivamente.

Envase clínico: Caja de cartón con etiqueta impresa, que contiene 10, 20, 30, 50, 100, 200, 250, 300, 400 ó 500 comprimidos recubiertos DÍA en blister de PVC transparente y aluminio impreso, más 10, 20, 30, 50, 100, 200, 250, 300, 400 ó 500 comprimidos recubiertos (noche) en blister de PVC transparente y aluminio impreso.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A".

2.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 49° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y cumplir lo señalado en Resolución Genérica N° 13516/89.

3 - La indicación aprobada para este producto es: "Tratamiento sintomático de los estados gripales y resfrío común, indicado en aquellos pacientes que presentan somnolencia con el uso de antihistamínicos durante el día".

4 - Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

5.- Mintlab Co. S.A., se responsabilizarán cuando corresponda del almacenamiento y control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis, como propietario del registro sanitario.

6.- El titular del registro sanitario, o quien corresponda, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las materias primas, para permitir su distribución y venta, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 1876 del 1995 del Ministerio de Salud.

7.- Mintlab Co. S.A., deberá comunicar a este Instituto la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE




  
DRA. Q.F. PAMELA MILLA NANJARÍ  
DIRECTORA  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION:

- Interesado
- Dirección I.S.P.
- CISP
- Unidad de procesos
- Sección Registro
- Archivo



  
Transcrito Fielmente  
Ministro de Fe

**FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**~~FRAGXOL~~**  
**FRAXOL DN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**PRESENTACION.**

Estuche de cartulina impreso que contiene blister de PVC transparente/aluminio impreso con 3 X comprimidos recubiertos DIA (amarillo) y 4 X comprimido recubierto NOCHE® (azul).

~~Cada comprimido recubierto DIA contiene: Paracetamol 500 mg, Pseudoefedrina Sulfato 60 mg, Excipientes c.s.~~

~~Cada comprimido recubierto NOCHE contiene: Paracetamol 500 mg, Pseudoefedrina Sulfato 60 mg, Clorfenamina Maleato 4 mg, Excipientes c.s.~~

Cada Comprimido Recubiertos DIA (amarillo) contiene:

Paracetamol 500 mg

Pseudoefedrina Sulfato 60 mg

Excipientes: Polividona, Lauril Sulfato de Sodio, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco, Colorante FD&C Amarillo N°5-Laca.

Cada comprimido recubierto NOCHE (azul) contiene:

Paracetamol 500 mg

Pseudoefedrina Sulfato 60 mg

Clorfenamina Maleato 4 mg

Excipientes: Polividona, Lauril Sulfato de Sodio, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco, Colorante FD&C Rojo N°40-Laca, Colorante FD&C Azul N°2-Laca.

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL

Nº Ref.: 12.284/05

SECCIÓN REGISTRO

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

Departamento Control Nacional

REGISTRO Nº F-15.098/05

**CATEGORIA.**

Paracetamol es un analgésico antipirético, Pseudoefedrina es un descongestionante y Clorfenamina Maleato es un antihistamínico.

**INDICACIONES.**

~~Alivio de los síntomas asociados a la gripe y al resfrío común, como fiebre, congestión nasal, dolores musculares, rinitis y malestar general.~~

~~La diferencia entre los comprimidos recubiertos se basa en que sólo los comprimidos NOCHE (azules) poseen en su composición Clorfenamina maleato, para evitar que al administrarla en el día se produzca en algunos pacientes sensibles un cuadro de somnolencia. De este modo, Fragxol® DN está indicado para pacientes que deben mantener el estado de alerta durante el día.~~

Tratamiento sintomático de los estados gripales y resfrío común, indicado en aquellos pacientes que presentan somnolencia con el uso de antihistamínicos durante el día.

23 AGO 2005

## **POSOLOGIA.**

**FRAXOL® Fraxol DN** Comprimidos recubiertos se administra vía oral.

La dosis usual en adultos y niños mayores de 12 años es de 1 comprimido recubierto DIA (amarillo) 3 veces al día y un comprimido recubierto NOCHE (azul) antes de acostarse.

## **FARMACOLOGIA.**

### **Paracetamol.**

Paracetamol produce analgesia y antipirexia por un mecanismo similar al de los Salicilatos pero, a diferencia de estos, no presenta actividad uricosúrica.

Paracetamol disminuye la temperatura corporal en pacientes con fiebre, pero raras veces disminuye la temperatura normal del cuerpo. Actúa a nivel del hipotálamo produciendo vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo periférico lo que genera un aumento en la disipación de dolor

### **Pseudoefedrina.**

Pseudoefedrina actúa directamente sobre los receptores  $\alpha$ - y en menor proporción sobre los  $\beta$ -adrenérgicos. Los efectos  $\alpha$ -adrenérgicos resultan de la inhibición en la producción de AMP cíclico por inhibición de la enzima adenil ciclasa, mientras que los efectos  $\beta$ -adrenérgicos resultan de una estimulación de la actividad de la adenil ciclasa. Pseudoefedrina contrae las mucosas nasales inflamadas, reduce el edema y la congestión nasal y aumenta la permeabilidad de las vías respiratorias nasales.

### **Clorfenamina Maleato.**

El efecto de Clorfenamina Maleato se debe a su acción antagonista de los receptores  $H_1$  a nivel periférico y central. Las acciones antimuscarínicas producen un efecto secante en la mucosa oral. Atraviesa la barrera hematoencefálica y produce sedación debido a la ocupación de receptores  $H_1$  cerebrales, que están implicados en el control de los estados de vigilia.

## **FARMACOCINETICA.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

### **Absorción.**

Paracetamol es rápida y casi completamente absorbido desde el tracto gastrointestinal.

Luego de la administración oral de Paracetamol, el peak plasmático se obtiene entre 10 a 60 minutos. Al administrar una dosis unitaria de 500 mg la concentración plasmática promedio alcanzada es de 2,1 mg/mL a las 6 horas.

Pseudoefedrina es rápida y casi completamente absorbida desde el tracto gastrointestinal, sin evidencia de metabolismo de primer paso.

Clorfenamina Maleato es bien absorbida por vía oral. Sin embargo, la droga sufre un sustancial metabolismo en la mucosa gástrica durante la absorción y en el efecto de primer paso a través del hígado. Clorfenamina aparece en el plasma entre 30 – 60 minutos después de la administración y la concentración plasmática máxima se alcanza dentro de 2 – 6 horas.

### **Distribución.**

Paracetamol se distribuye rápida y uniformemente a la mayoría de los tejidos del cuerpo. Alrededor de un 25 % del Paracetamol que se encuentra en la sangre está unido a proteínas plasmáticas.

Pseudoefedrina cruza la placenta y la barrera hematoencefálica. También se distribuye a la leche.

Clorfenamina se une, in vitro, aproximadamente en 69 – 72 % a proteínas plasmáticas.

### **Eliminación.**

Paracetamol presenta una vida media plasmática de 1,25 a 3 horas, la que puede aumentar en pacientes con daño hepático. Se metaboliza en el hígado, a través, del sistema enzimático microsomal. Alrededor de un 80 - 85 % de Paracetamol se conjuga con ácido glucurónico y un menor porcentaje se conjuga con ácido sulfúrico y con cisterna. Una pequeña cantidad de Paracetamol es desacetilada probablemente a paminofenol y también una pequeña cantidad se metaboliza a través del Citocromo P<sub>450</sub> a un intermediario reactivo que luego es metabolizado por conjugación con glutatión para finalmente ser eliminado por la orina como ácido mercaptúrico.

A altas dosis, la capacidad de metabolización hepática por conjugación se sobrepasa por lo que aumenta el metabolismo por las otras vías.

Aproximadamente el 85 % de una dosis de Paracetamol se elimina por la orina principalmente como acetaminofeno glucorónido con pequeñas cantidades de acetaminofeno sulfato y mercaptato y como droga inalterada. Por esto, en pacientes con alteración renal se produce acumulación de conjugados de acetaminofeno.

Pseudoefedrina es incompletamente metabolizada en el hígado por N-dealquilación a un metabolito inactivo. La droga y su metabolito se excretan en la orina y entre 55 - 96 % de la dosis se excreta inalterada. El pH urinario puede afectar la vida media de eliminación de Pseudoefedrina, si es alcalino (pH 8) se prolonga y se reduce a pH ácido (pH 5).

Después de la administración oral, Clorfenamina es rápida y extensamente metabolizada en la mucosa gastrointestinal y por el efecto de primer paso en el hígado. Clorfenamina sufre N-dealquilación a formas desmetilclorfenamina, pero es metabolizada principalmente a metabolitos desconocidos. Clorfenamina y sus metabolitos son aparentemente excretados casi completamente por la orina.

### **INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

### **Precauciones.**

~~FRAGXOL~~® Fraxol DN debe ser usado con precaución en pacientes de edad avanzada por los posibles efectos adversos.

También debe ser usado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, úlcera péptica, hipertensión Diabetes Mellitus, hipertiroidismo, historial de asma bronquial, enfermedad hepática o renal, hipertrofia prostática.

Se debe advertir a los pacientes que con los comprimidos recubiertos NOCHE (azules), por tener Clorfenamina en su composición, se puede afectar su capacidad

para ejecutar actividades que requieran de alerta mental o coordinación física, como por ejemplo: operar máquinas o conducir vehículos.

Además, debido a que Clorfenamina Maleato puede interferir con las pruebas cutáneas para la alergia, ~~FRAGXOL~~® Fraxol DN debe suspenderse antes de realizar estas pruebas.

Durante el tratamiento con ~~FRAGXOL~~® Fraxol DN se debe evitar la ingesta de alcohol u otros depresores del Sistema Nervioso Central.

### **Contraindicaciones.**

~~FRAGXOL~~® Fraxol DN está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las drogas o cualquier componente de la formulación.
- Hipertensión severa, anemia, enfermedad hepática severa, cardiopatía isquémica.
- Embarazo y lactancia.
- Niños menores de 12 años.

### **Pacientes Geriátricos.**

Se recomienda que los pacientes mayores de 65 años comiencen el tratamiento con la dosis más baja posible, debido a que son más susceptibles a los efectos adversos atribuidos a Clorfenamina, como mareos, sedación, confusión y efectos antimuscarínicos, como sequedad de la boca y retención urinaria.

### **Interacciones con otros Fármacos.**

#### **Agentes Hipotensivos.**

La administración de ~~FRAGXOL~~® Fraxol DN con drogas hipotensivas, puede resultar en un menor efecto del agente antihipertensivo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

#### **Depresores del Sistema Nervioso Central.**

Los antidepresivos tricíclicos y depresores del Sistema Nervioso Central pueden potenciar los efectos depresores o sedantes de Clorfenamina Maleato.

#### **Inhibidores de la Monoaminooxidasa (IMAO).**

Los IMAO pueden prolongar los efectos antimuscarínicos y depresores del Sistema Nervioso Central de Clorfenamina Maleato. Además, pueden prolongar e intensificar los efectos vasopresores y estimulantes cardíacos de Pseudoefedrina.

#### **Anticoagulantes.**

Los antimuscarínicos pueden inhibir la acción de los anticoagulantes.

#### **Alcohol.**

El consumo crónico de Paracetamol y un exceso de alcohol puede aumentar el riesgo de la hepatotoxicidad inducida por el Paracetamol.

#### **Anticonvulsivantes.**

Estos fármacos pueden producir inducción del sistema microsomal hepático, pudiendo aumentar la toxicidad hepática inducida por Paracetamol.

**Isoniazida.**

La administración conjunta de Isoniazida y Paracetamol aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

**Otras Drogas:**

También se pueden producir interacciones al administrar Fraxol DN con anestésicos como cloroformo, halotano o ciclopropano, nitratos, hormonas tiroideas, glicósidos cardíacos.

**REACCIONES ADVERSAS.****Efectos en el Sistema Nervioso Central.**

Los efectos adversos reportados son: sedación, somnolencia, insomnio, mareos, cansancio, descoordinación, fatiga, dolor de cabeza, vértigo, nerviosismo.

**Efectos en el Sistema Cardiovascular.**

Los efectos adversos que pueden ocurrir: hipotensión, hipertensión, palpitaciones, taquicardia.

**Efectos Dermatológicos.**

Puede ocurrir: rash cutáneo, urticaria, dermatitis, prurito, reacciones de hipersensibilidad o fotosensibilidad.

**Efectos Gastrointestinales.**

Se incluyen: anorexia, náuseas, vómitos, constipación, diarrea.

**Efectos en el Sistema Respiratorio.**

A nivel respiratorio puede ocurrir: sequedad de la boca o nasal, broncoespasmo.

**Otros efectos.**

Se ha observado: **disturbios visuales, retención urinaria.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**INFORMACION TOXICOLOGICA.**

La toxicidad aguda por ~~FRAXOL~~® **Fraxol DN** puede producir diversas reacciones que son una extensión de los efectos adversos e incluso se puede producir una necrosis hepática potencialmente fatal, debida al Paracetamol.

**Tratamiento:** El tratamiento de una intoxicación aguda incluye lavado gástrico, administrar carbón activado y aplicar medidas de soporte generales. Administrar Acetilcisteína antes de 24 horas de la ingestión y de preferencia antes de 8 horas de la ingestión.

**BIBLIOGRAFIA.**

THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & CO. Inc., New Jersey, USA, 1996.

AHFS DRUGS INFORMATION, Published by American Society of Hospital Pharmacists, American Society of Hospital Pharmacists Inc., USA, 2002.