



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-02907158-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-02907158-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada METAFLEX 50 / DICLOFENAC, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DICLOFENAC 50 mg, aprobada por Certificado N° 44453.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada METAFLEX 50 / DICLOFENAC, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DICLOFENAC 50 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-08502663-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-08502734-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44453, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-02907158-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.08 19:44:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.08 19:45:14 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

METAFLEX® 50

DICLOFENAC

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

METAFLEX® 50: cada comprimido recubierto contiene: diclofenac sódico 50 mg.

Excipientes: croscarmellosa sódica 6 mg, estearato de magnesio 3,2 mg, polvo de celulosa 40 mg, celulosa microcristalina c.s.p 200 mg, Opadry II White (YS-30-18056) 2 mg, Acryl-Eze White (93018359) 14 mg, dimetilpolisiloxano activado 0,08 mg, Opadry Clear (YS-1-7006) 1 mg, sacarina sódica 0,02 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antiinflamatorio y antipirético. M01AB05.

INDICACIONES

- 1) Alivio del dolor leve a moderado, derivado de procesos inflamatorios traumáticos (como por ejemplo fracturas, lumbalgias, esguinces, luxación), quirúrgicos, ortopédicos, odontológicos y asociados a otras cirugías menores.
- 2) Alivio de los signos y síntomas de la patología reumática articular y de partes blandas como por ejemplo: artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota aguda, periartrosis, tendinitis, tenosinovitis y bursitis.
- 3) Tratamiento de la dismenorrea primaria.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica:

METAFLEX® 50 contienen como principio activo diclofenac sódico, un analgésico antiinflamatorio no esteroide.

Diclofenac: nombre químico; ácido 2-6-aminofenilacético, es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica.



El mecanismo de su acción farmacológica resulta en parte por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el diclofenac inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Se ha informado que el diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y de ácido 5-hidroieicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. El diclofenac impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

Su efecto analgésico se relaciona con la disminución de los mediadores de la vía nociceptiva, bloqueando la generación de impulsos a nivel periférico. Asimismo, se postula una acción central, de mecanismo no opioide, a nivel hipotalámico. Posee además un efecto antipirético vinculado con la disminución de la actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida de calor.

Farmacocinética:

Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal del diclofenac es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de 1,25 horas después de su ingestión. La unión del diclofenac a las proteínas plasmáticas es de más del 99% y su volumen de distribución es de 0,12-0,17 l/kg.

Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración. En el líquido sinovial el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 horas. El clearance sistémico total del diclofenac en plasma asciende a 263 +/- 56 ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas.

El diclofenac es metabolizado por el hígado y excretado por vía biliar y renal, principalmente como metabolitos en forma de glucuronatos o sulfatos. Solamente un 1% de la dosis eliminada por la orina corresponde a diclofenac libre; los conjugados representan un 5-10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5% de la dosis se elimina por la bilis.

El metabolito principal en humanos es el 4-hidroxidiclofenac, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del diclofenac (3-hidroxi, 5,-hidroxi, 4,-5-dihidroxidiclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina.

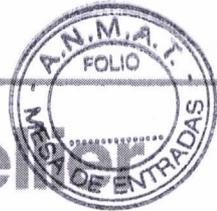
QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

IF-2019-91069808-APN-DGA#ANMAT

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



La eliminación del diclofenac y de sus metabolitos es rápida: alrededor del 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración.

Los parámetros farmacocinéticos del diclofenac se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos, pero en pacientes con insuficiencia renal el fármaco y/o sus metabolitos pueden presentar acumulación (aunque sin significación clínica). Los pacientes con alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos.

Poblaciones especiales: no se han observado diferencias relevantes en la absorción, metabolismo y excreción en función de la edad.

En pacientes con trastornos renales, no se ha observado acumulación de sustancia activa inalterada, a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica usual. Con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos hidroxilados son unas cuatro veces más elevados que en sujetos sanos. Sin embargo, los metabolitos se excretan finalmente a través de la bilis.

En presencia de hepatitis crónica o cirrosis no descompensada, la cinética del diclofenac no se ve afectada.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y cancerogénesis parecen indicar que el diclofenac no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratogénico de diclofenac en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, diclofenac puede afectar negativamente a la gestación y/o desarrollo del embrión/ feto en mujeres.

En ratas, el diclofenac no influyó en la fertilidad de los animales genitores, a excepción de un mínimo efecto fetal, a dosis tóxicas maternas. El desarrollo prenatal, perinatal y posnatal de las crías no se vio afectado. Sin embargo el diclofenac puede alterar la fertilidad en mujeres. La administración de AINEs, incluido diclofenac, inhibe la ovulación en conejos, la implantación y placentación en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. El diclofenac, a dosis tóxicas maternas, se ha asociado en ratas a distocia, gestación prolongada, disminución de la supervivencia fetal y retraso del crecimiento intrauterino. Los mínimos efectos de diclofenac en la reproducción y parto así como en la constricción del conducto arterial en el útero son consecuencias farmacológicas de esta clase de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.



POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Adultos y adolescentes a partir de los 14 años: 50 a 150 mg/día (1 a 3 comprimidos) por día. Dismenorrea 2-3 comprimidos diarios.

Preferentemente, los comprimidos deben tomarse después de las comidas.

Poblaciones especiales

Población pediátrica: debido a la dosis de este medicamento no se recomienda su uso en niños ni adolescentes menores de 14 años.

Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años): la farmacocinética de diclofenac no se altera en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, al igual que con cualquier antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con diclofenac, deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos secundarios, y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. Asimismo, y teniendo en cuenta las medidas básicas de precaución médica, se requiere especial precaución en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal. Generalmente no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración.

Con factores de riesgo cardiovasculares: los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular solo deben tratarse con este medicamento tras una cuidadosa evaluación y a dosis de ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas.

Insuficiencia renal: el diclofenac está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con disfunción renal, por lo tanto no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis. Se recomienda precaución al administrar diclofenac a los pacientes con disfunción renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática: el diclofenac está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con disfunción hepática, por lo tanto no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis. Se recomienda precaución al administrar diclofenac a los pacientes con disfunción hepática leve a moderada.

CONTRAINDICACIONES

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
IF-2019-91069808-APN-DGA#ANMAT

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



- Antecedentes de alergia a alguno de los componentes del producto.
- Al igual que otros AINEs, el diclofenac está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs pueda desencadenar asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda (es decir, reacciones de reactividad cruzada inducidas por AINEs).
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia renal grave.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Niños menores de 14 años.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con AINEs.
- Úlcera /hemorragia/perforación gastrointestinal activa.
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

- Generales: Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Se debe evitar la administración concomitante de diclofenac con otros AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib) debido a la falta de evidencia de efectos sinérgicos y a los efectos adversos potenciales aditivos.

Se ha de tener precaución con los ancianos debido a sus condiciones médicas. En concreto sobre el paciente anciano frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la dosis menor efectiva.

Al igual que con otros AINEs, con diclofenac, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento.

Al igual que otros AINEs, el diclofenac puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Si durante el tratamiento aparecen síntomas sugiriendo daño hepático (náuseas, vómitos, fatiga, prurito, coloración amarillenta de piel y mucosas), debe suspenderse de inmediato la terapia y efectuarse una evaluación de la función del hígado.



- Riesgos cardiovasculares o cerebrovasculares: se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca (clasificación I de NYHA), ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs.

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

En consecuencia, los pacientes que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) solo se deben tratar con diclofenac tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. Dado que los riesgos cardiovasculares de diclofenac pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja y la duración del tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento y la respuesta al mismo, especialmente cuando el tratamiento dura más de 4 semanas.

Los pacientes deben estar atentos ante signos y síntomas de acontecimientos trombóticos arteriales graves (p. ej. dolor de pecho, respiración entrecortada, debilidad, dificultad para hablar), que puede suceder sin previo aviso. En tales casos, los pacientes deben saber que tienen que acudir inmediatamente al médico.

- Hipertensión: Los AINEs pueden inducir la aparición de hipertensión arterial o el empeoramiento de un cuadro preexistente, los cuales pueden contribuir al aumento de la incidencia de eventos CV. Aquellos pacientes que reciben concomitantemente AINEs y tiazidas o diuréticos de asa pueden exhibir una menor respuesta a los diuréticos. Por consiguiente, el diclofenac debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión y su presión arterial debe ser estrechamente vigilada durante el tratamiento con éste.
- Insuficiencia cardíaca congestiva y edema: En algunos pacientes que toman AINEs se ha observado retención de líquidos y edema. Así, el diclofenac debe utilizarse con precaución en pacientes con retención hídrica o insuficiencia cardíaca.
- Efectos hematológicos: el tratamiento con este medicamento sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Pero si se administra este medicamento durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINEs, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros AINEs diclofenac puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.



- Efectos Gastrointestinales: riesgo de úlcera, sangrado y perforación gastrointestinales: Los AINEs, incluyendo diclofenac, puede causar serios efectos adversos gastrointestinales (GI), incluyendo la inflamación mucosa, el sangrado, la ulceración y la perforación de cualquiera de las vísceras huecas del tubo digestivo (especialmente estómago y duodeno), hechos que pueden ser fatales. Estos acontecimientos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento con AINEs, con o sin síntomas de advertencia. Sólo uno de cada cinco pacientes que consumen AINEs desarrolla un acontecimiento GI grave sintomático. A nivel del tubo digestivo superior los efectos adversos severos causados por AINEs, tales como úlceras, hemorragias graves, o perforación se producen en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y en alrededor del 2% - 4% de los pacientes tratados durante un año. Por consiguiente, a mayor duración de uso, mayor posibilidad de desarrollar un evento GI grave en algún momento. Sin embargo, incluso a corto plazo la terapia con AINEs no está exenta de riesgo. Los AINEs deben ser prescritos con precaución extrema en aquellos pacientes con historia previa de úlcera o hemorragia gastrointestinal. Los pacientes con historia previa de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia GI si consumen AINEs en comparación con pacientes sin historia previa. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia digestiva en pacientes tratados con AINEs incluyen el uso concomitante de corticoides o anticoagulantes orales, mayor duración de terapia con AINEs, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada, y el mal estado de salud. La mayoría de los informes espontáneos de eventos GI fatales se han reportado en pacientes de edad avanzada o debilitados y, por tanto, debe tenerse especial cuidado con el uso de AINEs en esta población. Para minimizar el riesgo potencial de los efectos adversos GI en los pacientes tratados con un AINE, se debe utilizar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos ante el desarrollo de estos acontecimientos y detectar signos y síntomas de úlceras gastrointestinales y sangrado durante la terapia con AINEs, y así iniciar rápidamente la evaluación y tratamiento eventual. Esto debería incluir la suspensión del AINE hasta que sea descartado. En pacientes de alto riesgo deben considerarse terapias alternas que no impliquen el uso de AINEs.
- Efectos hepáticos: pueden presentarse alteraciones en una o más pruebas hepáticas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.



Para el monitoreo de la lesión hepática, se recomienda el seguimiento de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP). Se observaron elevaciones de transaminasas con mayor frecuencia en pacientes artrósicos que en aquellos con artritis reumatoidea.

Además de las elevaciones enzimáticas, reportadas en ensayos clínicos a los sistemas de farmacovigilancia, se han comunicado raros casos de reacciones hepáticas más severas, incluyendo compromiso hepatocelular con y sin ictericia. En base a la experiencia clínica, se debería controlar las transaminasas dentro de la cuarta a octava semana, luego de haber iniciado un tratamiento con diclofenac. Como ocurre con otros AINEs, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecieran los signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, rash, eosinofilia), el tratamiento debe ser precautoriamente discontinuado.

- Riesgos de reacciones cutáneas graves: se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10.000 pacientes en asociación con la utilización de AINEs. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de diclofenac ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.
- Efectos respiratorios (asma preexistente): en pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidos a síntomas similares a la rinitis alérgica), son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por AINEs como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésico/asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por tanto se recomienda precaución especial en estos pacientes (estar preparado para emergencias). Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, p.ej. con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.
- Efectos renales: debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINEs, incluido el diclofenac, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alterada, antecedentes de hipertensión, en personas de edad avanzada, en los pacientes que están siendo tratados concomitantemente con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y en aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, p.ej. en la fase pre o postoperatoria de intervenciones



quirúrgicas mayores. Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre diclofenac en tales casos. El cese del tratamiento, suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Uso en pacientes de edad avanzada: los ancianos sufren una mayor incidencia de padecer reacciones adversas a los AINEs y concretamente hemorragias así como también perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales. Además, pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Se requiere tener especial precaución en los pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal.

PRECAUCIONES

- Generales: este fármaco no sustituye a los glucocorticoides o antiinflamatorios esteroideos, ni sirve para tratar la insuficiencia adrenal. La supresión abrupta de los corticoides puede exacerbar la enfermedad inflamatoria y precipitar insuficiencia adrenal; por lo que en caso de decidir su discontinuación y reemplazo por un AINE, ésta deberá realizarse en forma paulatina.
- La actividad antifebril y analgésica del diclofenac puede enmascarar infecciones y disminuir los signos diagnósticos que sirven para identificar sus complicaciones.
- Hepáticas: pueden ocurrir elevaciones de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con diclofenac. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer sin modificaciones o ser transitorias con la continuidad del tratamiento. Elevaciones leves (menos de 3 veces por encima del límite superior normal) o elevaciones inferiores de las transaminasas pueden observarse en alrededor del 15% de los pacientes tratados con diclofenac. De las enzimas hepáticas, la ALT (GPT) es la más recomendable para el monitoreo de función hepática. Con mucha menor frecuencia se han descrito reacciones hepáticas severas como necrosis hepática, ictericia y hepatitis fulminante con o sin ictericia. En pacientes sometidos a tratamientos prolongados es recomendable realizar controles con hepatogramas periódicos. El control inicial debe efectuarse entre las 4 a 8 semanas de iniciado el tratamiento. Deberá informarse al paciente de los síntomas y signos de hepatotoxicidad (ej. náuseas, fatiga, letargia, prurito, ictericia, dolor en hipocondrio derecho y síndrome gripal) con el objeto de que lo comuniquen inmediatamente a su médico.
- Renales: debe reponerse el líquido corporal faltante antes de iniciar el tratamiento con diclofenac en pacientes deshidratados. Se han descrito raramente asociados al tratamiento con AINEs, casos de nefritis intersticial y necrosis papilar. Otra forma de



toxicidad renal asociada con AINEs se observa en pacientes con disminución del flujo renal o hipovolemia, en quienes las prostaglandinas juegan un rol preventivo en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes la administración de un AINE puede producir una disminución dosis dependiente de la síntesis de prostaglandinas, lo cual puede provocar una menor perfusión renal, precipitando una insuficiencia renal. Los pacientes expuestos a esta situación son aquellos con nefropatía, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que reciben diuréticos y los ancianos. La interrupción del AINE es seguida de una recuperación de la función renal pretratamiento.

- Hematológicas: se ha descrito la aparición de anemia en pacientes que reciben diclofenac u otros AINEs. Esto puede deberse a la retención hídrica, a sangrado gastrointestinal o algún otro efecto no aclarado sobre la eritropoyesis. A su vez los AINEs pueden inhibir reversiblemente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasis, diátesis sangrantes u otras anormalidades hematológicas deberán ser monitoreados cuidadosamente.
- Retención hídrica y edema: se ha observado retención hídrica y edema en pacientes tratados con diclofenac. Así como con otros AINEs, el diclofenac deberá ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, hipertensión u otras causas que predispongan a la retención hídrica.
- Asma preexistente: los pacientes asmáticos pueden ser proclives de padecer asma inducido por aspirina. El uso de AINEs en estos casos puede inducir cuadros severos de broncoespasmo que puede ser fatal. Por consiguiente, el diclofenac no deberá ser administrado si el paciente registra antecedentes de asma inducido por aspirina u otro AINE, o usarse con sumo cuidado en aquellos con asma preexistente.
- Porfiria: debe evitarse el uso de diclofenac en pacientes con porfiria hepática.
- Otros: se han descrito muy raramente aparición de meningitis aséptica, visión borrosa, escotomas y cambios en la visión de los colores con el uso del diclofenac u otros AINEs.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo.

Primer y segundo trimestre de la gestación: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la gestación y/o el desarrollo del embrión - feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado un



aumento de pérdidas pre- y post-implementación y una mayor letalidad embriofetal, cuando se les administra inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Además, se ha notificado una mayor incidencia de malformaciones, como malformaciones cardiovasculares, en los animales a los que se les ha administrado un inhibidor de las síntesis de prostaglandinas durante el periodo de la organogénesis.

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, el diclofenac no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza diclofenac en una mujer que intenta quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación: durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.
- Al final del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al neonato a:
 - Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
 - Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, el diclofenac, como otros AINEs, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia.

Como otros AINEs, el diclofenac pasa a la leche materna, en pequeñas cantidades. Por tanto no deberá administrarse diclofenac durante la lactancia para evitar efectos indeseados en el lactante.

Fertilidad.

Como con otros AINEs, el uso de diclofenac puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que estén siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.
IF-2019-91069808-APN-DGA#ANMAT.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



La influencia de diclofenac sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que experimenten trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con este medicamento deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Aspirina: su administración concomitante es desaconsejada debido al efecto aditivo de nefropatía e irritación gástrica de la aspirina. Asimismo, no se puede descartar la posibilidad de una disminución de los efectos farmacológicos, interacción documentada para otros AINEs, en relación con su desplazamiento de la unión proteica y aumento de su metabolización.
- Anticoagulantes: si bien los estudios no han mostrado interacción significativa con anticoagulantes del tipo de la warfarina, se recomienda precaución, ya que tal interacción ha sido comprobada con otros AINEs. Debido a que las prostaglandinas desempeñan un rol importante en la hemostasia y los AINEs a su vez afectan la función plaquetaria, el tratamiento anticoagulante oral concomitante con todos los AINEs, incluido diclofenac, requiere una estricta vigilancia de los pacientes, para evaluar la necesidad de ajustar la dosis de los anticoagulantes.
- Digoxina, Metotrexato, Ciclosporina: el diclofenac, al igual que otros AINEs, puede afectar las prostaglandinas renales e incrementar las reacciones adversas de ciertos fármacos. La administración de diclofenac o el aumento de la dosis administrada puede incrementar las concentraciones séricas de digoxina y metotrexato y aumentar los efectos adversos renales de ciclosporina, particularmente si la función renal está alterada. En el caso de la digoxina, puede ser necesario controlar los niveles séricos.
- Litio: el diclofenac puede disminuir la depuración renal del litio y elevar los niveles plasmáticos del mismo, con el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos.
- Hipoglucemiantes orales: el diclofenac no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales ni altera los efectos de agentes hipoglucemiantes orales. No obstante, sin relación de causalidad establecida, se han reportado en la etapa poscomercialización, casos aislados en los cuales hubo tanto aumento como disminución del efecto de la insulina y de hipoglucemiantes orales durante el tratamiento concomitante.
- Diuréticos: el diclofenac, así como otros AINEs, puede reducir su acción natriurética prostaglandino-dependiente e inhibir el aumento de la actividad plasmática de renina luego de su administración, pudiendo asociarse con el incremento de los niveles séricos de potasio, esto último en forma más acentuada con diuréticos ahorradores de potasio.



- Otros AINEs y corticosteroides: La administración concomitante de diclofenac y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.
- Antagonistas del calcio (isradipino, verapamilo): hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenac.
- Fármacos antihipertensivos: Como otros AINEs, el uso concomitante de diclofenac y diuréticos o fármacos antihipertensivos (p.ej. beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA), puede disminuir su acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal tras instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después. Es particularmente importante en el caso de tratamiento concomitante con diuréticos y IECA, debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.
- Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia: el tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.
- Antibacterianos:
 - Quinolónicos: existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.
 - Ceftriaxona: hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenac.
- Inhibidores potentes de CYP2C9: Se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenac con inhibidores potentes de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenac debido a la inhibición del metabolismo del diclofenac.
- Fenitoína: cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenac, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de fenitoína.
- Alcohol: se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.
- Misoprostol: se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.



- Pentazocina: hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos.
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol): hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica del diclofenac por reducción de su absorción.
- Inductores de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenac con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenac.
- Otros fármacos: en pequeños grupos de pacientes, la administración conjunta de azatioprina, sales de oro, cloroquina, d-penicilamina, prednisolona, doxiciclina, o digitoxina no afectó significativamente los niveles máximos ni los valores del área bajo la curva (ABC) del diclofenac.
- En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos, luego del inicio del tratamiento con diclofenac.
- Unión a Proteínas: estudios in vitro no revelan interferencia significativa del diclofenac con diversos fármacos, entre ellos, ácido salicílico, tolbutamida, prednisolona o warfarina; benzilpenicilina, ampicilina, oxacilina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio:

Efectos sobre la coagulación sanguínea: todo fármaco inhibidor de la prostaglandinsintetasa puede interferir con la función plaquetaria en cierto grado. Las modificaciones descritas en algunas de las pruebas de la coagulación en asociación con el uso de los principios activos parecen carecer de importancia clínica; no obstante, se recomienda una cuidadosa observación a fin de detectar eventuales alteraciones significativas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, las



más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, cada intervalo de frecuencia utiliza la siguiente convención (CIOMS III) para cada reacción adversa: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$) a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático (muy raras): trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmunológico (raras): hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock), (muy raras): angioedema (inclusive edema facial).
- Trastornos psiquiátricos (muy raras): desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.
- Trastornos del sistema nervioso (frecuentes): cefalea, mareo, (raras): somnolencia, (muy raras): parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular.
- Trastornos oculares (muy raras): alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía.
- Trastornos del oído y del laberinto (frecuentes): vértigo, (muy raras): tinnitus, alteración del oído.
- Trastornos cardíacos (poco frecuentes*): infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico, (frecuencia no conocida): Síndrome de Kounis.
- Trastornos vasculares (muy raras): hipertensión, vasculitis.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (raras): asma (inclusive disnea), (muy raras): neumonitis.
- Trastornos gastrointestinales (frecuentes): náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito, (raras): gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal (con o sin sangrado o perforación), (muy raras): colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis, (frecuencia no conocida): colitis isquémica.
- Trastornos hepatobiliares (frecuentes): aumento de las transaminasas séricas, (raras): hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática, (casos aislados): hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.



- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (frecuentes): erupción, (raras): urticaria, (muy raras): dermatitis ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eczema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schonlein, prurito.
 - Trastornos renales y urinarios (muy raras): fallo renal agudo, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis túbulo-intersticial, necrosis papilar renal.
 - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (raras): edema.
- * La frecuencia refleja los datos de tratamientos prolongados a altas dosis (150 mg/día) Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce hasta el momento un cuadro típico de una sobredosis con diclofenac.

En caso de sobredosificación, se pueden observar los siguientes síntomas: vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, tinnitus o convulsiones. En el caso de sobredosis significativa es posible que se produzca fallo renal agudo y daño hepático.

Tratamiento: las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobredosis aguda con AINEs, incluido el diclofenac, consisten en medidas de apoyo y tratamiento sintomático. Estas medidas se deben aplicar en el caso de complicaciones como hipotensión, fallo renal, convulsiones, trastorno gastrointestinal y depresión respiratoria.

Las medidas especiales como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los AINEs, incluido el diclofenac, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.

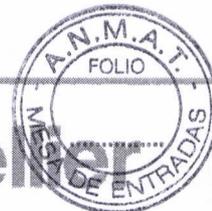
Tras la ingestión de una sobredosis potencialmente tóxica, se deberá considerar la administración de carbón activado y la descontaminación gástrica (p.ej. vómitos, lavado gástrico) tras la ingestión de una sobredosis que ponga en peligro la vida del paciente.

Ante cualquier 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



PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 15, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos; siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente de 25°C.

Variación admitida entre 15°C y 30°C.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fecha de última revisión:

Industria Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 44.453

Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.

Director Técnico: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-02907158 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.06 17:40:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.06 17:40:28 -03:00

**PROYECTO DE
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

METAFLEX® 50

DICLOFENAC

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar

METAFLEX® 50

Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

COMPOSICIÓN

METAFLEX® 50: cada comprimido recubierto contiene: diclofenac sódico 50 mg.

Excipientes: croscarmellosa sódica 6 mg, estearato de magnesio 3,2 mg, polvo de celulosa 40 mg, celulosa microcristalina c.s.p. 200 mg, Opadry II White (YS-30-18056) 2 mg, Acryl-Eze White (93018359) 14 mg, dimetilpolisiloxano activado 0,08 mg, Opadry Clear (YS-1-7006) 1 mg, sacarina sódica 0,02 mg.

1.- ¿QUÉ ES METAFLEX® 50 PARA QUÉ SE UTILIZA?

METAFLEX® 50 contienen al principio activo diclofenac sódico, un analgésico antiinflamatorio no esteroide. M01AB05.

METAFLEX® 50 están indicados para:

- 1) Alivio del dolor leve a moderado, derivado de procesos inflamatorios traumáticos (como por ejemplo fracturas, lumbalgias, esguinces, luxación), quirúrgicos, ortopédicos, odontológicos y asociados a otras cirugías menores.
- 2) Alivio de los signos y síntomas de la patología reumática articular y de partes blandas como por ejemplo: artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota aguda, periartritis, tendinitis, tenosinovitis y bursitis.
- 3) Tratamiento de la dismenorrea primaria.

2.- ANTES DE TOMAR METAFLEX® 50

Es importante que utilice la dosis más baja que alivie o controle el dolor. No debe tomar este medicamento más tiempo del necesario para controlar sus síntomas.

No tome METAFLEX® 50 si presenta:

- Si es alérgico (hipersensible) al diclofenac o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si es alérgico o ha tenido reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros analgésicos (medicamentos para tratar el dolor) similares. Las reacciones pueden incluir asma (dificultad para respirar), urticaria (reacción alérgica en la piel con picores), rinitis aguda (inflamación de la mucosa nasal) o hinchazón de la cara. Si cree que puede ser alérgico consulte a su médico.
- Si ha tenido anteriormente una hemorragia del estómago o duodeno o ha sufrido en dos o más ocasiones, una perforación del aparato digestivo mientras tomaba un medicamento antiinflamatorio no esteroideo.
- Si padece actualmente o ha padecido en más de una ocasión una úlcera o una hemorragia de estómago o duodeno.
- Si sufre enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa activa (enfermedades que producen diarrea con o sin sangre y dolor abdominal).
- Si padece una enfermedad grave en los riñones.
- Si tiene una enfermedad grave en el hígado.
- Si tiene una enfermedad cardíaca establecida y/o una enfermedad cerebrovascular, por ejemplo: si ha tenido un ataque al corazón, ictus, mini-ictus (TIA), bloqueos en los vasos sanguíneos del corazón o del cerebro, operación para eliminar alguna obstrucción o le han practicado bypass coronario.
- Si tiene o ha tenido problemas con la circulación sanguínea (enfermedad arterial periférica).
- Si se encuentra en el tercer trimestre del embarazo o en período de lactancia.
- Si sufre alteraciones en la coagulación de la sangre.
- No deberá ser empleado en niños menores de 14 años de edad.

Tenga especial cuidado con METAFLEX® 50 e infórmele a su médico:

- Si fuma.
- Si tiene diabetes.
- Si tiene angina, coágulos de sangre, presión arterial elevada, colesterol elevado o triglicéridos elevados.

Los efectos adversos se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el periodo de tiempo más corto posible.

- Si ha tenido o desarrolla una úlcera, hemorragia o perforación en el estómago o en el duodeno pudiéndose manifestar por un dolor abdominal intenso o persistente y/o por heces de color negro o incluso sin síntomas previos de alerta. Este riesgo es mayor

IF-2019-91069808-APN-DGA#ANMAT
QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

Página 20 de 54 ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



- cuando se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y en los ancianos. En estos casos su médico considerará la posibilidad de asociar un medicamento protector del estómago.
- Si sufre alguna de las siguientes afecciones: asma, enfermedad leve del corazón, enfermedad del hígado o riñones, presión arterial elevada (hipertensión), trastornos hemorrágicos u otros trastornos de la sangre incluyendo porfiria hepática.
 - Si está tomando otros medicamentos antiinflamatorios, corticoides, anticoagulantes, o antidepresivos porque aumenta el riesgo de úlcera y/o de sangrado gastrointestinal.
 - Si está tomando medicamentos para la presión arterial o ciclosporina, porque aumenta el riesgo de sufrir daño sobre los riñones.
 - Si toma simultáneamente medicamentos que alteran la coagulación de la sangre o aumentan el riesgo de úlceras, como anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios del tipo del ácido acetilsalicílico. También debe comentarle la utilización de otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo de dichas hemorragias como los corticoides y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
 - Si padece enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa pues los medicamentos del tipo diclofenac pueden empeorar estas patologías.
 - Si tiene la presión arterial elevada, niveles elevados de colesterol o de triglicéridos, diabetes o es fumador (factores de riesgo cardiovasculares) su médico deberá reevaluar periódicamente si debe continuar su tratamiento con este medicamento, especialmente si lleva más de 4 semanas de tratamiento.
 - Si tiene insuficiencia hepática, insuficiencia renal o alteraciones en la sangre, tendrá que realizarse análisis de sangre de manera frecuente durante su tratamiento. Esto permitirá controlar el funcionamiento de su hígado (nivel de transaminasas) o de sus riñones (nivel de creatinina) o de la sangre (niveles de linfocitos, eritrocitos y plaquetas). Con ello su médico podrá decidir interrumpir o cambiarle la dosis de este medicamento.

Pacientes con problemas cardiovasculares: los medicamentos como el diclofenac se pueden asociar con un aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos ("infarto de miocardio") o cerebrales, especialmente cuando se emplean en dosis altas y en tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendado.

Si usted tiene problemas de corazón, antecedentes de ataques cerebrales o piensa que puede tener riesgo de sufrirlos (por ejemplo si tiene la presión arterial elevada, sufre diabetes, tiene aumentado el colesterol o los triglicéridos, o es fumador) y su médico

decide tratarle con este medicamento, no debe tomar más de 100 mg al día si el tratamiento dura más de 4 semanas.

Asimismo, este tipo de medicamentos pueden producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con enfermedad de corazón y/o presión arterial elevada (hipertensión).

En general, es muy importante tomar la dosis eficaz más baja de este medicamento durante el menor tiempo posible que le alivie el dolor y/o la inflamación para reducir el riesgo de efectos adversos cardiovasculares.

Si nota dolor en el pecho, respiración entrecortada, debilidad o dificultad para hablar mientras esté tomando este medicamento, contacte inmediatamente con su médico.

-

Toma o uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Ciertos medicamentos pueden interferir con METAFLEX® 50; en estos casos puede ser necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de ellos. Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que contienen litio o inhibidores de la recaptación de la serotonina (utilizados para tratar algunos tipos de depresión).
- Medicamentos que contienen metotrexato (utilizados para tratar la artritis reumatoide y el cáncer).
- Medicamentos que contienen ciclosporina, tacrolimus (utilizados para prevenir el rechazo luego de los trasplantes de órganos).
- Medicamentos que contienen trimetoprima (utilizados para prevenir y tratar enfermedades del tracto urinario).
- Medicamentos para tratar problemas del corazón (digoxina, antagonistas del calcio tales como verapamilo o isradipino).
- Medicamentos utilizados para tratar la diabetes, excepto la insulina.
- Medicamentos para controlar la presión arterial (diuréticos, beta bloqueantes e inhibidores de la ECA).
- Medicamentos para prevenir coágulos en la sangre.
- Medicamentos que contienen quinolonas o ceftriaxona (utilizados para tratar las infecciones).
- Otros medicamentos del mismo grupo del diclofenac (antiinflamatorios no esteroideos) como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno.
- Corticoides (medicamentos que reducen la inflamación y la acción del sistema inmunitario).



- Medicamentos que contienen voriconazol (utilizados en el tratamiento de infecciones por hongos).
- Medicamentos que contienen fenitoína (utilizados para tratar los ataques epilépticos).
- Medicamentos que contienen misoprostol (utilizados para tratar las úlceras del estómago).
- Medicamentos que contienen colestiramina y colestipol (utilizados para disminuir los niveles de colesterol en la sangre). Medicamento antibiótico utilizado para tratar infecciones bacterianas (rifampicina).
- Medicamentos que contienen pentazocina (utilizados para aliviar los dolores).

Niños y adolescentes:

No debe utilizarse en niños menores de 14 años.

Embarazo y lactancia:

Embarazo: consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. Debido a que la administración de medicamentos del tipo diclofenac se ha asociado a un aumento del riesgo de sufrir anomalías congénitas/abortos; no se recomienda la administración del mismo durante el primer y segundo trimestre del embarazo, salvo que se considere estrictamente necesario. En estos casos la dosis y la duración se limitarán al mínimo posible.

En el tercer trimestre, la administración de este medicamento está contraindicada.

Para las pacientes en edad fértil se debe tener en cuenta que los medicamentos del tipo diclofenac se han asociado a una disminución de la capacidad para concebir.

Lactancia: consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. Pueden aparecer pequeñas cantidades de diclofenac en la leche materna, por lo tanto, no deberá tomar este medicamento si usted está amamantando.

Pacientes con problemas del riñón:

Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia renal (enfermedad del riñón).

Pacientes con problemas del hígado:

Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia hepática grave (enfermedad del hígado).

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años. Sin embargo, como con otros medicamentos, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada, debido a que pueden ser más sensibles a los efectos de este medicamento que el resto



de los adultos. Por ello es especialmente importante que los pacientes de edad avanzada informen inmediatamente al médico de los efectos adversos que les ocurran.

Conducción y uso de máquinas:

La influencia de diclofenac sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que experimenten trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con este medicamento deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

3.- ¿CÓMO TOMAR METAFLEX® 50?

METAFLEX® 50: La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Adultos y adolescentes a partir de los 14 años: 50 a 150 mg/día (1 a 3 comprimidos) por día. Dismenorrea 2-3 comprimidos diarios.

Toma de METAFLEX® 50 con los alimentos y bebidas:

Preferentemente, los comprimidos deben tomarse después de las comidas.

Si usa más METAFLEX® 50 del que debiera:

No existen síntomas específicos de sobredosificación con diclofenac. Sin embargo, la sobredosis puede ocasionar un incremento en la incidencia o severidad de alguna de las reacciones adversas conocidas de diclofenac. No obstante, ante cualquier eventualidad, consulte a su médico.

Si olvidó usar METAFLEX® 50:

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si es casi la hora de la dosis siguiente, omita la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si deja de usar METAFLEX® 50:

Consulte a su médico antes de interrumpir su tratamiento.

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de usar Metaflex® 50 y consulte inmediatamente con su médico si advierte:

Cólicos abdominales leves y dolor abdominal a la palpación que comienza poco después de iniciar el tratamiento, seguido de sangrado rectal o diarrea con sangre observadas normalmente dentro de las 24 horas posteriores a la aparición del dolor abdominal (con

frecuencia no conocida, es decir que no puede determinarse a partir de los datos disponibles).

Presencia simultánea de dolor torácico y reacciones alérgicas (signos del síndrome de Kounis) (con frecuencia no conocida, no puede determinarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos adversos que se han notificado con el uso de este medicamento son los siguientes:

- Efectos adversos frecuentes (aparecen en al menos 1 de cada 100 pacientes).

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, mareo.

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, acidez, dolor abdominal, gases, falta de apetito.

Trastornos hepatobiliares: alteraciones en los resultados de los análisis de sangre sobre el funcionamiento del hígado (aumento de las transaminasas séricas).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción en la piel.

- Efectos poco frecuentes (aparecen en al menos 1 de cada 1.000 pacientes).

Trastornos cardíacos (a dosis altas durante tratamientos prolongados): palpitaciones, un fuerte dolor en el pecho repentino (síntomas de infarto de miocardio o de un ataque al corazón), respiración entrecortada, dificultad para respirar acostado, hinchazón de los pies y de las piernas (signos de insuficiencia cardíaca). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.

- Efectos adversos raros (aparecen en al menos 1 de cada 10.000 pacientes).

Trastornos del sistema inmunológico: hinchazón en la cara, ojos o lengua, dificultad para tragar, jadeos, ronchas y picor generalizado, erupción en la piel, fiebre, calambres abdominales, molestias u opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareos, inconsciencia (reacción alérgica grave). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: asma.

Trastornos gastrointestinales: dolor de estómago, reflujo, diarrea con sangre, úlcera gástrica o intestinal con o sin sangrado, perforación (vómitos de sangre y aparición de sangre en las heces). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Trastornos hepatobiliares: alteración de la función del hígado, hepatitis con o sin coloración amarillenta. Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su

médico
QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-91069808-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

Página 25 de 54 ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: ronchas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: retención de líquidos, con hinchazón (edema).

- Efectos adversos muy raros (aparecen en menos de 1 de cada 10.000 pacientes).
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: signos de falta de células de la sangre que produce cansancio, dolor de cabeza, falta de aire al hacer ejercicio, mareos, palidez (anemia), infecciones frecuentes con fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (leucopenia), sangrados o más moretones de lo normal (trombocitopenia). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
- Trastornos del sistema inmunológico: hinchazón en la cara.
- Trastornos psiquiátricos: desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, reacciones psicóticas.
- Trastornos del sistema nervioso: sensación de hormigueo, trastornos de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis (inflamación de las membranas que envuelven al cerebro) con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, rigidez del cuello o sensibilidad extrema a la luz brillante, trastornos del gusto, infarto cerebral. Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
- Trastornos oculares: visión borrosa, visión doble.
- Trastornos del oído y del laberinto: zumbidos en los oídos.
- Trastornos vasculares: hipertensión (presión arterial elevada), vasculitis (inflamación de las paredes de los vasos).
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dificultad al respirar, silbidos al respirar (neumonitis). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
- Trastornos gastrointestinales: empeoramiento de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, estreñimiento, hinchazón de la lengua (glositis), inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis), problemas para tragar (alteración esofágica), dolor intenso en la parte alta del abdomen, náuseas, vómitos y pérdida de apetito (signos de pancreatitis). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacciones graves en la piel con erupción, enrojecimiento, ampollas en los labios, boca u ojos, descamación de la piel, acompañado de fatiga, náuseas, pérdida de apetito, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, tos o dolor en el cuerpo (síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico. Erupción generalizada (eczema), enrojecimiento (eritema y eritema multiforme), descamación de la piel (dermatitis exfoliativa), pérdida de cabello, alergia al sol (reacción de fotosensibilidad), aparición de moretones (purpura), picor.



- Trastornos renales y urinarios: anomalías del funcionamiento de los riñones que provocan hinchazón en los pies o en las piernas y disminución súbita de la cantidad de orina (insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, necrosis papilar renal), sangre en la orina (hematuria), espuma en la orina (síndrome nefrótico). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
- Casos aislados:
 - Trastornos hepatobiliares: anomalías en el funcionamiento del hígado que provocan coloración amarillenta en la piel y en los ojos, fiebre con dolor de la parte superior del abdomen y moretones (insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática).

Comuníquese inmediatamente con su médico si tiene alguno de estos síntomas o si los efectos adversos que sufre son graves o si aprecia otro efecto adverso no mencionado. Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología:

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 o concurra al hospital más cercano.

5.- CONSERVACIÓN DE METAFLEX® 50

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente de 25°C.

Variación admitida entre 15°C y 30°C.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

6.- PRESENTACIÓN

METAFLEX® 50: Envases conteniendo 10, 15, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos; siendo las dos últimas para uso exclusivo hospitalario.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT

responde 0800-333-1234-2019-91069808-APN-DGA#ANMAT

Certificado N°: 44.453

Fecha de última revisión:/.../....

Elaborado en Avenida Márquez N° 691 (Villa Loma Hermosa) provincia de Buenos Aires.

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-91069808-APPO-DIGITAL-ANMAT

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-02907158 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.06 17:40:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.06 17:41:14 -03:00