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

Disposición

Número: DI-2020-1302-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Marzo de 2020

Referencia: EX–2019-38556789-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX–2019-38556789-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada METAFLEX GESIC – METAFLEX GESIC FORTE / DICLOFENAC POTASICO – PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: METAFLEX GESIC: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC POTASICO 50 mg – PARACETAMOL 300 mg; METAFLEX GESIC FORTE: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC POTASICO 50 mg – PARACETAMOL (COMO PARACETAMOL DC 90%) 500 mg; aprobada por Certificado Nº 49.444.

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 Nº 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 modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada METAFLEX GESIC – METAFLEX GESIC FORTE / DICLOFENAC POTASICO – PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: METAFLEX GESIC: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC POTASICO 50 mg – PARACETAMOL 300 mg; METAFLEX GESIC FORTE: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC POTASICO 50 mg – PARACETAMOL (COMO PARACETAMOL DC 90%) 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-01254483-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-01255097-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 49.444, 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 prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX–2019-38556789-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.11 16:06:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.11 16:06:24 -03:00

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 4 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

METAFLEX® GESIC

METAFLEX® GESIC FORTE

DICLOFENAC POTÁSICO - PARACETAMOL

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Metaflex® Gesic: cada comprimido recubierto contiene: diclofenac potásico 50 mg; paracetamol 300 mg.

Excipientes: croscarmellosa sódica 19,5 mg, estearato de magnesio 9,75 mg, anhídrido silícico 6,5 mg, celulosa microcristalina c.s.p. 650 mg, Opadry II HP (85 F 28751) 15 mg, óxido de hierro amarillo 125 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 2 mg, sacarina sódica 40 mcg.

Metaflex® Gesic Forte cada comprimido recubierto contiene: diclofenac potásico 50 mg; paracetamol (como paracetamol DC 90%) 500 mg.

Excipientes: croscarmellosa sódica 25 mg, estearato de magnesio 17,5 mg, dióxido de silicio coloidal 7,5 mg, celulosa microcristalina c.s.p. 1 gr, Opadry II White (85F28751) 24,0 mg, óxido de hierro amarillo 200 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 2 mg, sacarina sódica 40 mcg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio, analgésico y antipirético no esteroide. (M01AB).

INDICACIONES

Tratamiento sintomático de:

- Estados dolorosos y/o inflamatorios ginecológicos (por ej: dismenorrea, anexitis, etc.).
- Inflamación y dolores postoperatorios (por ej: cirugía dental u ortopédica).
- Odontalgias.
- Estados inflamatorios y dolorosos postraumáticos (por ej: entorsis).
- Crisis de migraña.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-38887310-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

IF-2020-01254483-APN-DERM#ANMAT

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

ORIGINAL

- Adyuvante en las infecciones inflamatorias otorrinolaringológicas dolorosas severas (por ejemplo, faringitis, otitis).
- Síndromes vertebrales dolorosos.
- Reumatismo extraarticular.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

El diclofenac es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas: éstas desempeñan una acción importante en el mecanismo de la inflamación, dolor, fiebre, la hialuronidasa producida por gérmenes y la agregación plaquetaria. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas le otorga actividad antiinflamatoria, y contribuye aliviando el dolor relacionado con la inflamación y la dismenorrea primaria. En relación a su efecto analgésico, el diclofenac no es un narcótico.

El paracetamol es un analgésico de acción periférica que ejerce sus acciones analgésicas y antipiréticas mediante la inhibición de los neuropéptidos responsables de desencadenar el dolor y de las enzimas generadoras de la fiebre a nivel medular y en los centros termorreguladores hipotalámicos.

Farmacocinética:

En condiciones de ayuno, el diclofenac se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal; sin embargo, y debido al metabolismo hepático de primer paso, sólo un 50 % de la dosis absorbida se encuentra sistemáticamente disponible.

La concentración plasmática del diclofenac posee una vida media de aproximadamente 2 horas. El clearance y el volumen de distribución son de alrededor de 350 mL / min y 550 mL / kg, respectivamente. Más del 99 % del diclofenac está unido reversiblemente a la albúmina plasmática. Como ocurre con otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs), el diclofenac difunde dentro y fuera del líquido sinovial; la difusión en la articulación ocurre cuando la concentración en el plasma es más elevada que en el líquido sinovial, después de lo cual, el proceso se invierte y la concentración en el fluido sinovial es mayor a la del plasma.

El diclofenac es metabolizado y subsecuentemente excretado por orina y bilis como sus metabolitos conjugados con el ácido glucurónico y ácido sulfúrico. Aproximadamente el 65% de la dosis es excretada por orina y el 35% por la bilis. Los conjugados del diclofenac sin

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARCYC MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 6 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

metabolizar que se excretan por la orina y por la bilis son alrededor de un 5-10% y menos de 5%, respectivamente. Una pequeña cantidad de la droga es excretada sin metabolizar y/o conjugar.

Los conjugados del metabolito principal forman el 20-30% de la dosis excretada en orina y 10-20% de la dosis excretada en la bilis. Los conjugados de los tres restantes metabolitos juntos suman alrededor de un 10 - 20% de la dosis excretada en la orina y pequeñas cantidades excretadas por la bilis. La vida media de eliminación para estos metabolitos es más corta que la de la droga. La excreción urinaria de un metabolito adicional (de vida media de 80 horas) suma sólo un 1,4% de la dosis oral. El grado de acumulación de los metabolitos del diclofenac es desconocido. Algunos metabolitos pueden tener actividad.

Un estudio de cuatro semanas comparando perfiles de nivel plasmático del diclofenac en una población de adultos jóvenes (26-46 años) contra adultos mayores (66-81 años) no demostró diferencias entre los grupos estudiados.

Un estudio de ocho días, en el que se comparó la cinética del diclofenac en pacientes con osteoartritis mayores de 65 años contra menores de esa edad, no demostró ninguna diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a la concentración máxima (Cmáx), tiempo máximo (Tmax), o Área bajo la Curva (AUC).

Hasta la fecha, no se han detectado diferencias en la farmacocinética del diclofenac en los estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal (50 mg diclofenac intravenoso) o hepática (100 mg diclofenac en solución oral).

En los pacientes con insuficiencia renal (N=5, clearence de creatinina 3-42 mL/ min), los valores de AUC y los valores de eliminación eran comparables a los mismos en individuos sanos. En los pacientes con cirrosis confirmada por biopsia o hepatitis activa crónica (transaminasas elevadas variables y bilirrubina levemente elevada, N=10), las concentraciones del diclofenac y los valores urinarios de la eliminación del fármaco eran comparables a los mismos en individuos sanos.

El paracetamol se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media es de alrededor de dos horas después de una dosis terapéutica. La unión a proteínas plasmáticas es variable.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Quimica Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

La eliminación se produce por biotransformación hepática a través de la conjugación con ácido glucurónico (60%), con el ácido sulfúrico (35%) o cisteína (3%). Los niños tienen menor capacidad que los adultos para glucuronizar la droga. Una pequeña proporción del paracetamol sufre N-hidroxilación mediada por el citocromo P450 para formar un intermediario de alta reactividad, que, en forma normal, reacciona con grupos sulfidrilos del glutatión.

Cinética en situaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: no se ha notado una relación significativa entre la edad de los pacientes y la absorción, metabolismo o la excreción del diclofenac. La vida media del paracetamol puede prolongarse en las personas de edad avanzada, en asociación con una disminución de la depuración de la droga. 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. En concreto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes.

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

En los recién nacidos y en los niños, la vida media no se modifica significativamente en relación a la observada en el adulto.

Insuficiencia renal: en la insuficiencia renal, la cinética de dosis únicas no conduce a una acumulación de diclofenac cuando se emplea el esquema posológico habitual. En los pacientes con un clearance de creatinina inferior a 10 ml/min, se calcula que, en el estado de equilibrio, la concentración plasmática de los metabolitos es de alrededor de 4 veces superior a la que se registra en los sujetos sanos. Los metabolitos son finalmente eliminados por vía biliar.

No hay evidencia de que la insuficiencia renal prolongue la vida media del paracetamol, por

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-38887310-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTPELLIER S. A.
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 8 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

lo que no es necesario realizar ajustes de dosis. En los pacientes en hemodiálisis, la vida media puede disminuir 40 -50%, con la administración de dosis terapéuticas.

El diclofenac está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis.

Se recomienda tener precaución al administrar diclofenac a los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

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

Se recomienda tener precaución al administrar diclofenac a los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada

La vida media del paracetamol no se modifica en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. En aquellos con insuficiencia hepática severa, la vida media se encuentra francamente prolongada.

Población pediátrica: no se recomienda su uso en niños ni adolescentes menores de 12 años.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La posología recomendada es de 2 a 3 comprimidos por día, preferentemente antes de las comidas.

En la dismenorrea primaria la dosis diaria, deberá ser adaptada caso por caso, es en general de 1 a 3 comprimidos por día. Es necesario comenzar el tratamiento ante la aparición de los primeros síntomas y según la sintomatología, continuar durante algunos días.

En los casos de migraña se recomienda comenzar con una dosis inicial de 1 comprimido ante los primeros pródromos de la crisis migrañosa. Si al cabo de 2 horas no se ha conseguido un alivio satisfactorio del dolor, se puede administrar un segundo comprimido. Si es necesario se pueden ingerir comprimidos adicionales cada 4 a 6 horas.

En ningún caso se debe superar la dosis diaria máxima de 4 comprimidos.

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de alergia a alguno de los componentes del producto.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-38887310-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

IF-2020-01254483-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 9 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

- Ulcera gastrointestinal activa.
- Insuficiencia hepática y/o renal severa.
- Pacientes con antecedentes de asma, rinitis o urticaria desencadenados por ácido acetilsalicílico u otras drogas antiinflamatorias no esteroides.
- Durante embarazo, parto y lactancia.
- Niños menores de 12 años.
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

ADVERTENCIAS

Diclofenac:

- Efectos gastrointestinales: se han reportado casos de úlcera péptica y sangrado gastrointestinal en pacientes que recibieron diclofenac. Por esta razón, tanto los médicos como los pacientes deben estar alertas ante ulceraciones y sangrados en aquellos pacientes que son tratados en forma crónica con diclofenac a pesar de la ausencia de síntomas gastrointestinales previos. Se recomienda que los pacientes se mantengan en la menor dosis posible de diclofenac, en tanto y en cuanto con ella obtengan una respuesta terapeútica satisfactoria.
- Riesgo de ulceraciones gastrointestinales, sangrado y perforación durante la terapia con AINEs: serias lesiones gastrointestinales como sangrado, ulceración y perforación pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas, en los pacientes tratados de forma crónica con AINEs. Aunque los problemas en el tracto gastrointestinal superior, como la dispepsia, al principio de la terapia son comunes y pueden ser considerados de menor importancia, el médico debe estar alerta ante ulceraciones y sangrados en los pacientes tratados en forma crónica con AINEs, hasta en aquellos que no hayan presentado síntomas en el tracto gastrointestinal con anterioridad. En los pacientes que se observaron durante estudios clínicos que van desde varios meses hasta 2 años de duración, las úlceras sintomáticas del tracto gastrointestinal superior, sangrado o perforación aparecen aproximadamente en el 1% de los pacientes a los 3 a 6 meses y cerca del 2-4% en los pacientes tratados durante 1 año. Los médicos deben informar a

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

ORIGINAL

los pacientes sobre los signos y síntomas de una lesión seria sobre el tracto gastrointestinal y qué pasos seguir en caso de ocurrir.

Los estudios realizados hasta la fecha no han identificado un grupo de pacientes que se encuentren fuera de riesgo de desarrollar úlcera péptica y sangrado. A excepción de una historia anterior de incidentes gastrointestinales serios y otros factores de riesgo conocidos por estar asociados con enfermedad de úlcera péptica, como ser alcoholismo, tabaquismo, etc. no se han asociado otros factores de riesgo, como sexo o edad. Los pacientes ancianos o más débiles parecen ser más propensos a la ulceración o el sangrado que otros individuos y los casos fatales se han reportado en esta población.

Las dosis elevadas de AINEs probablemente favorezcan un riesgo mayor de estas reacciones, aunque no existen en la mayoría de los casos estudios clínicos controlados que lo demuestren. Ante la consideración de la administración de dosis relativamente elevadas (dentro del rango de dosificación recomendado) el beneficio debe compensar por anticipado el riesgo potencial creciente de lesiones en el tracto gastrointestinal.

- Efectos hepáticos: durante la terapia con diclofenac puede alterarse una o más pruebas de laboratorio. Estas anormalidades pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias con el tratamiento continuo. Aumentos en los límites (hasta 3 veces el límite superior del rango normal) o aumentos mayores de las transaminasas ocurrieron en alrededor de 15% de los pacientes tratados con diclofenac. De las enzimas hepáticas, la GPT es una de las recomendadas para monitorear el daño hepático.

  Durante los estudios clínicos, aumentos significativos (más de 3 veces el límite superior del rango normal) de GOT ocurrieron en alrededor del 2% de 5.700 pacientes. En estudios clínicos de larga duración, abiertos y controlados, aumentos significativos de GPT y/o GOT ocurrieron en alrededor de 4% de 3.700 pacientes tratados durante 2-6 meses, incluyendo aumentos marcados (más de 8 veces el límite superior del rango normal) en alrededor de un 1% de 3.700 pacientes. En este estudio, una incidencia mayor del aumento de GPT o GOT se observó en pacientes que recibieron diclofenac comparado con otros AINEs.

  El aumento de las transaminasas se vio con más frecuencia en los pacientes con osteoartritis que en pacientes con artrosis. En estudios de farmacovigilancia, se han encontrado casos aislados de reacción hepática severa, incluyendo necrosis hepática,

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 11 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

ictericia y hepatitis fulminante con y sin ictericia. Algunos de estos casos derivaron en transplante hepático. Los médicos deben medir las enzimas transaminasas periódicamente en los pacientes que reciben terapia de largo plazo con diclofenac, ya que la hepatotoxicidad severa puede desarrollarse sin síntomas distinguibles. Los tiempos óptimos para realizar la primera medida de transaminasas y las mediciones subsiguientes se desconocen.

En el mayor estudio clínico en EE. UU. que involucró a 3.700 pacientes monitoreados a las 8 semanas y 1.200 pacientes monitoreados a las 24 semanas, la mayoría de los aumentos significativos de las transaminasas hepáticas se detectaron antes de que los pacientes sufrieran algún síntoma. En 42 de los 51 pacientes de todos los estudios clínicos que desarrollaron aumentos en las transaminasas, se observaron resultados anormales durante los 2 primeros meses de la terapia con diclofenac. La experiencia post-venta ha demostrado que las reacciones hepáticas severas pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento con diclofenac. Casos de hepatotoxicidad inducida por el fármaco se reportaron en el primer mes y algunos casos en los dos primeros meses del tratamiento. Basándose en estas experiencias, las transaminasas deberán monitorearse entre las 4 y 8 semanas de iniciado el tratamiento con diclofenac.

Al igual que durante la terapia con otros AINEs, si las pruebas de laboratorio anormales persisten o empeoran, o si los signos clínicos o los síntomas de enfermedad hepática se desarrollan, o si ocurrieran manifestaciones clínicas sistémicas debe discontinuarse de inmediato la administración de diclofenac.

Para minimizar la posibilidad de que el daño hepático se torne severo entre las mediciones de las transaminasas, los médicos deberían informar al paciente de los signos y síntomas de alerta de hepatotoxicidad (náuseas, fatiga, letargo, prurito, ictericia, etc) y las acciones apropiadas que debe tener el paciente si estos signos y síntomas aparecen.

- Reacciones anafilácticas: al igual que en el tratamiento con otros AINEs, las reacciones anafilácticas pueden ocurrir en los pacientes que nunca antes hayan estado expuestos al diclofenac.

No debe administrarse diclofenac a los pacientes alérgicos a la aspirina. Los signos típicamente ocurren en pacientes asmáticos quienes experimentan rinitis con o sin

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARRAYC MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Quimica Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 12 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

pólipos nasales, o quienes exhiben broncoespasmos severos, potencialmente fatales luego de ingerir aspirina u otro AINE. Se han reportado reacciones fatales en esos pacientes.

Deberá prestarse ayuda de emergencia en casos que ocurran reacciones anafilactoideas.

- Insuficiencia renal avanzada: en los casos en los que hay una enfermedad renal avanzada, el tratamiento con diclofenac, al igual que con cualquier otro AINE, sólo debe iniciarse con un monitoreo periódico a la de las funciones renales del paciente.
- Embarazo: en los embarazos avanzados, el diclofenac debe evitarse, al igual que otros AINEs, dado que provocará cierre prematuro de los conductos arteriales del feto.
- Riesgos cardiovasculares o cerebrovasculares: se debe tener una precaución especial en los 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 ej: infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en los 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 (por 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 (por 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.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 13 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Paracetamol:

- No debe utilizarse la dosis máxima de este producto durante más de diez días, excepto bajo indicación y supervisión del médico. No debe administrarse esta droga para tratar el dolor durante más de diez días o para tratar la fiebre durante más de tres días, a no ser que lo determine un médico. Si el dolor o la fiebre persisten o aumentan, si aparecen nuevos síntomas, o si se presentan rubor y sudoración, debe consultarse con un médico ya que pueden ser signos de una condición más seria.
- No deben utilizarse otros productos que contengan paracetamol.
- Si en general el paciente consume bebidas alcohólicas, deberá ser el médico quien le indique cómo y cuándo debe administrarse paracetamol o cualquier otro analgésico.

PRECAUCIONES

Diclofenac:

- Retención de fluidos y edemas: la retención de fluidos y la aparición de edemas se observaron en algunos pacientes a los que se les administró diclofenac. Por esta razón, el diclofenac, al igual que otros AINEs, debe ser utilizado con precaución en los pacientes con antecedentes de descompensación cardíaca, hipertensión u otras condiciones que predispongan a retención de fluidos.
- Efectos hematológicos: se han evidenciado algunos casos de anemia en los pacientes que reciben diclofenac o algún otro AINE. Ésto puede deberse a la retención de fluidos, pérdida de sangre por el tracto gastrointestinal o por un efecto aún no descrito sobre la eritropoyesis.
- Efectos renales: como grupo terapéutico, los AINEs fueron asociados con necrosis papilar renal y otras patologías renales en la administración a largo plazo en los animales. En estudios en animales con diclofenac vía oral, se evidenció cierta toxicidad renal. Se observaron incidentes aislados de necrosis papilar en algunos animales a los que se les administraron altas dosis (20-120 mg/kg) en varios estudios subagudos. En los pacientes tratados con diclofenac, se reportaron casos aislados de nefritis intersticial y necrosis papilar.

  Una segunda forma de toxicidad renal, generalmente asociada a la administración de AINEs, se ve en pacientes con predisposición a una reducción en el flujo sanguíneo renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol importante en el

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 14 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE resulta en una disminución dosis dependiente de la síntesis de prostaglandinas y, seguido a esto, una reducción del flujo sanguíneo renal, que puede precipitarse en una falla renal. Los pacientes de riesgo ante esta reacción son aquellos con insuficiencia de la función renal, falla cardíaca, insuficiencia hepática, pacientes que toman diuréticos y ancianos. Al discontinuar la terapia con el AINE, generalmente el paciente vuelve al estado pre-tratamiento.

Se han reportado algunos casos significativos de falla renal en los pacientes que recibían tratamiento con diclofenac durante la post-comercialización, pero no se observaron en los más de 4.000 pacientes con los que se realizó el estudio clínico, cuyos valores de creatinina y urea séricas se monitorearon. Sólo hubo once pacientes (0,3%) cuyos valores de creatinina y urea séricas fueron mayores a 2,0 mg/dL y 40 mg/dL, respectivamente, mientras se los trataba con diclofenac (aumento promedio de los 11 pacientes: creatinina 2,3 mg/dL y urea 28,4 mg/dL).

Dado que los metabolitos del diclofenac son eliminados principalmente por los riñones, los pacientes con insuficiencia renal severa deberán monitorearse más de cerca que aquellos pacientes con función renal normal.

- Porfiria: se debe evitar el uso de diclofenac en pacientes con porfiria hepática. Al día de hoy, sólo un caso ha sido descrito en el que el diclofenac provocó en el paciente un ataque de porfiria. El mecanismo por el que el diclofenac causa dichos ataques fue demostrado en ratas, y, al igual que algunos otros AINEs, es a través de la simulación del precursor de la porfirina, ácido delta aminolevulínico (ALA).
- Meningitis aséptica: al igual que con otros AINEs, la meningitis aséptica acompañada de fiebre y coma se observó en raras ocasiones en los pacientes tratados con diclofenac. A pesar de que es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso y en enfermedades asociadas al tejido conectivo, se ha reportado en los pacientes que no poseían trastornos crónicos de este tipo.

  En caso de desarrollarse síntomas de meningitis en los pacientes en tratamiento con diclofenac, la posibilidad de relacionarlos con el diclofenac debe ser considerada.
- Asma preexistente: alrededor del 10% de los pacientes con asma pueden ser sensibles a la aspirina. El uso de la aspirina en pacientes sensibles a ésta se ha asociado a

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 15

ORIGINAL

broncoespasmo severo, el cual puede resultar fatal. Dadas las reacciones cruzadas entre la aspirina y otros AINEs que se han reportado en los pacientes sensibles a la aspirina, incluyendo broncoespasmo, el diclofenac no debe ser administrado en los pacientes con esta sensibilidad y debe ser utilizado con precaución en los pacientes con asma preexistente.

- Otras Precauciones: la actividad farmacológica del diclofenac puede reducir la fiebre y la inflamación y por lo tanto disminuir la utilidad de estos signos en el diagnóstico.
  Para evitar la exacerbación de las manifestaciones de insuficiencia adrenal, los pacientes que están bajo tratamiento prolongado con corticosteroides deberán tener su terapia regulada e ir discontinuándola lentamente y no en forma abrupta, cuando el diclofenac se agrega a un programa de tratamiento.
  Se han reportado casos de visión borrosa o disminuída, y / o cambios en la visión de los colores. Debe discontinuarse la medicación si el paciente desarrolla estos síntomas, y realizarse un examen oftalmológico que incluya campo visual y una prueba de colores.
- Pruebas de laboratorio: las transaminasas y otras enzimas hepáticas deben monitorearse en aquellos pacientes tratados con AINEs. Se recomienda que la determinación se realice cada 4 semanas al iniciar la terapia y en intervalos de ahí en adelante. Si se desarrollan signos y / o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o en caso de ocurrir manifestaciones sistémicas y las pruebas hepáticas son anormales, persisten o empeoran, debe discontinuarse de inmediato la administración de diclofenac. En pacientes tratados con AINEs de forma crónica o prolongada, incluyendo al diclofenac, debe controlarse la hemoglobina o el hematocrito de forma periódica a la búsqueda de signos o síntomas de anemia. En caso de desarrollo de anemia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Paracetamol:

- En caso de ocurrir reacciones de sensibilidad, el medicamento debe ser discontinuado.
- El paracetamol debe administrarse con especial precaución en caso de padecer enfermedades graves en los riñones o en el hígado, alcoholismo crónico, anemia, malnutrición crónica o deshidratación.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

- Se debe evitar el consumo de alcohol mientras se toma este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas: En caso de que ocurrieran vértigo, problemas visuales u otro tipo de trastornos del sistema nervioso central, no se aconseja conducir vehículos ni utilizar maquinarias.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Diclofenac:

- Aspirina: La administración concomitante de diclofenac y aspirina no es recomendada dado que el diclofenac es desplazado por esta última de sus sitios de unión con las proteínas plasmáticas, resultando de este hecho menor concentración plasmática, menor concentración máxima y valores de AUC.
- La potencial hepatotoxicidad del paracetamol aumenta con los inductores enzimáticos como el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina, la isoniacida y la rifampicina.
- Los agentes que retardan (por ej: la propantelina), o que aceleran (por ej: la metoclopramida) el vaciado gástrico, pueden disminuir o acelerar, respectivamente, la velocidad de absorción del paracetamol.
- Alcohol: ver precauciones y advertencias.
- Litio y digoxina: el diclofenac puede aumentar las concentraciones plasmáticas de litio y digoxina.
- Diuréticos: ciertos AINEs (incluyendo el diclofenac) pueden inhibir la acción de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hiperkalemia, por lo que se requiere medir con frecuencia la kalemia.
- AINEs: la administración concomitante de otros AINEs por vía sistémica puede aumentar la frecuencia de efectos indeseables.
- Anticoagulantes: los estudios clínicos no indican que el diclofenac influya sobre el efecto de los anticoagulantes, pero se han informado casos aislados de hemorragias en los pacientes tratados simultáneamente con diclofenac y anticoagulantes, por lo que se recomienda una estrecha vigilancia clínica en estos casos.
- Antidiabéticos: los ensayos clínicos han mostrado que el diclofenac se puede administrar concomitantemente con los antidiabéticos orales sin modificar su efecto clínico. Sin

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 17 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

embargo, se han informado casos aislados de efectos hipoglucemiantes e hiperglucemiantes en presencia de diclofenac, por lo que puede ser necesaria la modificación de la posología de la medicación hipoglucemiante.

- Metotrexato: se recomienda prudencia cuando se administran AINEs en un tiempo menor a 24 horas, antes o después de la administración de metotrexato, ya que la concentración sanguínea y la toxicidad del metotrexato pueden aumentar.
- Ciclosporina: la nefrotoxicidad de la ciclosporina puede aumentar debido a los efectos de los AINEs sobre las prostaglandinas renales.
- Antibióticos del grupo de las quinolonas: se han informado casos aislados de convulsiones que podrían atribuirse al uso concomitante de AINEs y quinolonas.
- Unión a Proteínas: In vitro, el diclofenac interfiere mínimamente con la unión a proteínas del ácido salicílico (disminución del 20%), tolbutamida, prednisona (disminución del 10%), o warfarina. Benzilpenicilina, ampicilina, oxacilina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol no tienen influencia sobre la unión in vitro a proteínas del suero humano.
- Interacción con pruebas de laboratorio.

  Efectos sobre la coagulación: el diclofenac aumenta el tiempo de agregación plaquetaria pero no afecta el tiempo de sangrado, el tiempo de trombina, fibrinógeno plasmático o factores V y VII a XII. Se reportaron cambios estadísticamente significativos en los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial en voluntarios normales. Los cambios principales observados eran menos de 1 segundo para las dos instancias, sin embargo, no son clínicamente importantes. El diclofenac es un inhibidor de la prostaglandina sintetasa, sin embargo, como todas las drogas que inhiben la síntesis de prostaglandinas interfieren con la función plaquetaria en algún grado; por ello los pacientes que puedan ser afectados de manera adversa por esta acción deberán ser cuidadosamente observados.
- Otros AINEs y corticosteroides: La administración concomitante de diclofenac y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.
- Fármacos antihipertensivos: como con otros AINEs, el uso concomitante de diclofenac y diuréticos o fármacos antihipertensivos (porej: beta-bloqueantes, inhibidores de la

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
[illegible]
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 18 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

enzima convertidora de la angiotensina (IECA), puede disminuir su acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo 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 y en forma posterior al mismo. Es particularmente importante, en el caso de tratamiento concomitante con IECA y diuréticos, debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

Paracetamol:

El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interaccionar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son:

- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): la administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes.
- Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del paracetamol, así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.
- Cloranfenicol: potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- Estrógenos: disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, probablemente por inducción de su metabolismo.
- Diuréticos del asa: los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-38887310-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA HELMAN
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 19 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

- Isoniazida: disminución del clearance de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- Lamotrigina: disminución del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- Probenecid: puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.
- Propranolol: el propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.
- Rifampicina: aumento del clearence de paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático.
- Anticolinérgicos (glicopirrono, propantelina): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de la velocidad en el vaciado gástrico.
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en el intestino.
- Zidovudina: puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del clearance de dicha sustancia.
- Salicilamida: prolonga la vida media del paracetamol y puede aumentar la presencia de metabolitos hepatotóxicos.
- Clorzoxazona: con la administración simultánea de paracetamol y clorzoxazona, aumenta la hepatotoxicidad de ambas sustancias.

- Interacciones con pruebas de diagnóstico: El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:
  - Sangre: aumento biológico de transaminasas (GPT y GOT), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en los pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de la glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Quimica Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 20 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

- Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.
- Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.
- Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en la orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitroso-naftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad: los estudios de carcinogénesis en ratas a las que se les administró diclofenac sódico hasta 2 mg/kg/día ó 12 mg/m²/día, (aproximadamente la dosis humana) no revelaron incrementos significativos en la incidencia de tumores. Hubo un leve aumento en la incidencia de fibroadenomas mamarios benignos, en tratamientos de media dosis (0,5 mg/kg/día ó 3 mg/m²/día) en ratas hembras (las ratas hembras tratadas con altas dosis tuvieron excesiva mortalidad) pero el aumento no fue significativo para este tipo de tumor que es común en ratas. Un estudio a 2 años de carcinogénesis realizados en ratones con diclofenac sódico en dosis de hasta 0,3 mg/kg/día (0,9 mg/m²/día) en machos y 1 mg/kg/día (3 mg/m²/día) en hembras no reveló poder oncogénico por parte de la droga. El diclofenac sódico no demostró tener actividad mutagénica en ensayos in vitro de mutación en mamíferos (linfoma de ratón) y microbiológicos (Ames) y fue no mutagénico en varios ensayos in vitro e in vivo sobre mamíferos, incluyendo letal dominante, estudios cromosomales de epitelio germinal masculino en ratón, anomalía de núcleos y aberración cromosómica en hamsters chinos. El diclofenac administrado en ratas macho y hembra en una dosis de 4 mg/kg/día (24 mg/m²/día) no afectó la fertilidad.

Embarazo y lactancia:

Diclofenac:

Embarazo: Se realizaron estudios de reproducción en ratones a los que se les administró

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 21 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

diclofenac sódico (hasta 20 mg/kg/día ó 60 mg/m²/día) y en ratas y conejos a los que se les administró diclofenac sódico (hasta 10 mg/kg/día ó 60 mg/m2/día a las ratas y 80 mg/m2/día a los conejos), y no han revelado evidencia de teratogénesis más allá de la inducción de lesiones maternas y fetales. En las ratas, las dosis tóxicas para las madres se asociaron a distocias, gestación prolongada, peso y crecimiento fetal reducido y sobrevida fetal reducida. Se demostró que el diclofenac atraviesa la barrera placentaria en ratas y ratones. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en las mujeres embarazadas. Dado que los estudios realizados sobre reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta en el humano, esta droga no debe ser utilizada durante el embarazo, a menos que los beneficios sobre la madre justifiquen el riesgo potencial sobre el feto. Dado el riesgo fetal que provoca el cierre prematuro de los conductos arteriales, el diclofenac debe evitarse en los embarazos avanzados.

- 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 los animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre- y post-implementación y una mayor letalidad embrio-fetal, 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 la síntesis de prostaglandinas durante el período 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 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 al 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:

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 22 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.

En el período 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.

Trabajo de Parto y Alumbramiento: Los efectos del diclofenac en el trabajo de parto y parto en las mujeres embarazadas son desconocidos. Por los efectos conocidos de las drogas inhibidoras de la síntesis de prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre de los conductos arteriales) debe evitarse el uso de diclofenac durante el embarazo avanzado y, al igual que ocurre con otros AINEs, es probable que el diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas y retarde el parto.

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

Paracetamol:

Embarazo: no se han descrito problemas en humanos. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar salvo en caso de necesidad (categoría B de la F.D.A.).

Lactancia: no se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 mg/ml (de 66,2 a 99,3 mmoles/L) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 23 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Uso en pediatría: No se ha establecido efectividad y seguridad del diclofenac en los pacientes pediátricos.

Uso en geriatría: De los más de 6.000 pacientes tratados con diclofenac en estudios clínicos en EE.UU., el 31% eran mayores de 65 años. No se observaron diferencias entre eficacia, efectos adversos, o perfiles farmacocinéticos en pacientes jóvenes vs. pacientes mayores. Sin embargo, al igual que lo que ocurre con cualquier AINE, los ancianos en general no no presentan la misma tolerancia que los jóvenes en relación a los efectos adversos.

REACCIONES ADVERSAS

Diclofenac:

La información sobre reacciones adversas deriva de estudios clínicos abiertos y controlados, así como la experiencia de comercialización en todo el mundo. Se describen más abajo las cifras estimadas de los eventos más comunes de los estudios clínicos; los eventos poco frecuentes derivaron principalmente de la experiencia de comercialización y publicaciones científicas, y las estimaciones exactas en general no son factibles.

En 718 pacientes tratados durante un corto período de tiempo, por ej: 2 semanas o menos, las reacciones adversas se reportaron en 1/2 a 1/10 con tanta frecuencia como los pacientes tratados durante períodos de tiempos mayores. En un estudio clínico de 6 meses de duración, donde se comparó diclofenac (N=393) con Ibuprofeno (N=197), las reacciones adversas fueron similares en naturaleza y frecuencia.

La incidencia de las reacciones adversas más comunes (mayor a 1%) se basa en estudios clínicos controlados en 1.534 pacientes tratados durante 13 semanas. Los efectos adversos más comunes fueron síntomas del tracto gastrointestinal, la mayoría de ellos menores, ocurriendo en alrededor del 20%, y desapareciendo en alrededor del 3%, de los pacientes. Ulceras pépticas o sangrado de tracto gastrointestinal ocurrió en un 0,6% en los estudios clínicos (95% de intervalo de confianza: 0,2%-1%) de aproximadamente 1.800 pacientes durante los primeros 3 meses con tratamiento de diclofenac y 1,6% (95% de intervalo de confianza: 0,8%-2,4%) de aproximadamente 800 pacientes seguidos durante un año.

Los síntomas gastrointestinales con frecuencia fueron seguidos por efectos adversos sobre el sistema nervioso central, como dolor de cabeza (7%) y vértigo (3%).

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN

Quimica Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 24 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Aumentos significativos (que exceden 3 veces el límite superior normal) de SGPT o SGOT ocurrieron en alrededor del 2% de los pacientes durante los 2 primeros meses. A diferencia de los aumentos relacionados a la aspirina, que ocurren con más frecuencia en pacientes con artrosis, estos aumentos se observaron con más frecuencia en pacientes con osteoartritis (2,6 %) que en pacientes con artrosis (0,7%). Aumentos marcados (que exceden 8 veces el límite superior normal) se observaron en el 1% de los pacientes tratados por 2 a 6 meses.

Los siguientes efectos adversos se reportaron en pacientes tratados con diclofenac:

Incidencia mayor al 1%. Todos los datos derivan de estudios clínicos.

(*) Incidencia del 3 al 9%

Reacciones adversas no marcadas, incidencia del 1 al 3%.

- Generales: dolor abdominal o calambres, *dolor de cabeza, *retención de líquidos, distensión abdominal.
- Aparato digestivo: diarrea, *indigestión, *náuseas, *estreñimiento, *flatulencia, anormalidades en las pruebas hepáticas, *úlcera péptica, con o sin sangrado y/o perforación, o sangrado sin úlcera.
- Sistema nervioso: vértigos.
- Piel: Erupción, prurito.
- Sentidos especiales: zumbidos.

Incidencia menor al 1%

Las reacciones adversas que se reportaron sólo en farmacovigilancia a nivel mundial o en publicaciones científicas pero que no fueron observadas en estudios clínicos, se consideran poco frecuentes y figuran en cursiva.

- Generales: malestar, hinchazón de labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilácticas, *anafilaxis*.
- Aparato cardiovascular: hipertensión, falla cardíaca congestiva.
- Aparato digestivo: vómitos, ictericia, melena, lesiones del esófago, estomatitis aftosa, sequedad de boca y membranas mucosas, diarrea sangrienta, hepatitis, *necrosis*

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Quimica Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 25 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

hepática, cirrosis, síndrome hepatorrenal, cambio en el apetito, pancreatitis con o sin la hepatitis concomitante, *colitis*.

- Desórdenes hematológicos y linfáticos: disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, *eosinofília, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis*, púrpura, *púrpura alérgica*.
- Desórdenes metabólicos y alimenticios: azotemia.
- Sistema nervioso: insomnio, somnolencia, depresión, diplopia, ansiedad, irritabilidad, *meningitis aséptica, convulsiones*.
- Aparato respiratorio: epistaxis, asma, edema laríngeo.
- Piel y anexos: alopecia, urticaria, eczema, dermatitis, *erupción, eritema multiforme mayor, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson.*
- Sentidos especiales: visión borrosa, desorden del gusto, pérdida reversible e irreversible de audición, escotoma.
- Aparato urogenital: síndrome nefrótico, proteinuria, oliguria, nefritis intersticial, necrosis papilar, falla renal aguda.

Incidencia menor al 1%

Las siguientes reacciones adversas se han observado en pacientes que tomaban diclofenac bajo circunstancias que no permiten una clara atribución de la reacción al diclofenac. Estas reacciones se están incluyendo para alertar a los profesionales. Las reacciones adversas que aquí se detallan, que se reportaron sólo en farmacovigilancia a nivel mundial o en publicaciones científicas y que no fueron observadas en estudios clínicos, se consideran poco frecuentes y figuran en cursiva.

- Generales: dolor de pecho.
- Aparato cardiovascular: palpitaciones, taquicardia, contracciones ventriculares prematuras, infarto de miocardio, *hipotensión*.
- Aparato digestivo: *perforación intestinal*.
- Desórdenes hematológicos y linfáticos: *contusión*.
- Desórdenes metabólicos y alimenticios: hipoglucemia, *pérdida de peso*.
- Sistema nervioso: parestesia, disturbio de la memoria, pesadillas, temblor, tics, *coordinación anormal, desorientación, reacción sicopática*.
- Aparato Respiratorio: disnea, hiperventilación, edema de la faringe.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 26 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

- Piel y anexos: exceso de transpiración, dermatitis exfoliativa.
- Sentidos especiales: ceguera nocturna, ambliopía.
- Aparato urogenital: frecuencia urinaria, nocturia, hematuria, impotencia, sangrado vaginal.

Paracetamol:

Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras.

Frecuencia estimada: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); infrecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (>1/10.000).

Generales (raras): malestar; (muy raras): reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Tracto gastrointestinal (raras): niveles aumentados de transaminasas hepáticas; (muy raras): hepatotoxicidad (ictericia).

Metabólicas (muy raras): hipoglucemia.

Hematológicas (muy raras): trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Sistema cardiovascular (raras): hipotensión.

Sistema renal (muy raras): piuria (orina turbia), efectos renales.

SOBREDOSIFICACIÓN

Diclofenac: los informes mundiales de casos de sobredosificación con diclofenac cubren 66 casos. En aproximadamente la mitad de estos informes de sobredosificación, se estaban administrando otras medicaciones concomitantemente. La dosis más alta de diclofenac fue 5,0 g, caso de un varón de 17 años de edad que sufrió pérdida de sentido, aumento de la presión intracraneal, neumonitis, y falleció 2 días después de la sobredosis. Las siguientes dosis más altas de diclofenac fueron 4,0 g y 3,75 g.

Una mujer de 24 años de edad que tomó 4,0 g, una de 28 y otra de 42 años de edad que tomaron 3,75 g, no desarrollaron ninguna muestra o síntoma clínico significativo de intoxicación. Sin embargo, se informó el caso de una mujer de 17 años de edad que experimentó vómitos y somnolencia después de una sobredosis de 2,37 g de diclofenac.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Quimica Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 27 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Los valores animales LD50 demuestran una amplia gama de susceptibilidad a la sobredosificación aguda con los primates, siendo más resistentes a la toxicidad aguda que los roedores (LD, en mg/kg-ratas, 55; perros, 500; monos, 3.200).

En caso de sobredosificación aguda, se recomienda vaciado de gástrico por vómitos o por lavado gástrico. La diuresis forzada puede teóricamente ser beneficiosa porque la droga se excreta en la orina. El efecto de la diálisis o de la hemoperfusión en la eliminación del diclofenac (el 99% unido a proteínas) no ha sido probado. Además de medidas de apoyo, el uso del carbón activado por via oral puede ayudar a reducir la absorción del diclofenac.

Paracetamol: en la sobredosificación aguda con paracetamol el efecto adverso más serio es la necrosis hepática, dosis dependiente y potencialmente fatal. La necrosis tubular renal, el coma hipoglucémico y la trombocitopenia pueden también ocurrir. En adultos, la toxicidad hepática se ha observado raramente con las sobredosis agudas de menos de 10 gramos y fatalidades con menos de 15 gramos. Aparentemente los jóvenes parecen ser más resistentes que los adultos al efecto hepatotóxico de una sobredosis de paracetamol. A pesar de esto, las medidas enunciadas más abajo se deben iniciar en cualquier adulto o niño sospechado de ingerir una sobredosis de paracetamol.

Los síntomas tempranos que siguen una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: náuseas, vómitos y malestar general. La evidencia clínica y de laboratorio de la toxicidad hepática puede no ser evidente hasta 48 a 72 horas post-ingestión.

El estómago se debe vaciar por lavado gástrico o por la inducción del vómito con el jarabe de ipecacuana. Las estimaciones de los pacientes de la cantidad de una droga ingerida son notoriamente poco confiables. Por lo tanto, si se sospecha una sobredosis con paracetamol, debe realizarse una prueba en suero lo antes posible pero no antes de 4 horas luego de la ingestión. Deben realizarse estudios de la función hepática inicialmente y repetirlos en intervalos de 24 horas.

El antídoto, N-n-Acetilcisteina, se debe administrar lo antes posible, preferiblemente en el plazo de 16 horas de la ingestión de la sobredosis para obtener resultados óptimos, pero, en cualquier caso, en el plazo de 24 horas. Después de la recuperación, no hay anormalidades hepáticas residuales, estructurales o funcionales.

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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

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
Metaflex® Gesic: envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos; siendo las dos últimas exclusivas para hospitales.
Metaflex® Gesic Forte: envases conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

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 49.4444
Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.
Director Técnico: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquimica.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ABROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-01254483-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 7 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-38556789- QUIMICA MONTPELLIER - Prospectos - Certificado N49444.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.07 12:32:57 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.07 12:32:43 -03:00

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 80 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

PROYECTO DE

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

METAFLEX® GESIC

METAFLEX® GESIC FORTE

DICLOFENAC POTÁSICO - PARACETAMOL

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar

METAFLEX® GESIC

METAFLEX® GESIC FORTE

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

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

COMPOSICIÓN

Metaflex® Gesic: cada comprimido recubierto contiene: diclofenac potásico 50 mg; paracetamol 300 mg.

Excipientes: croscarmellosa sódica 19,5 mg, estearato de magnesio 9,75 mg, anhídrido silícico 6,5 mg, celulosa microcristalina c.s.p 650 mg, Opadry II HP (85 F 28751) 15 mg, óxido de hierro amarillo 125 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 2 mg, sacarina sódica 40 mcg.

Metaflex® Gesic Forte: cada comprimido recubierto contiene: diclofenac potásico 50 mg; paracetamol (como paracetamol DC 90%) 500 mg.

Excipientes: croscarmellosa sódica 25 mg, estearato de magnesio 17,5 mg, dióxido de silicio coloidal 7,5 mg, celulosa microcristalina c.s.p 1 g, Opadry II White (85F28751) 24,0 mg, óxido de hierro amarillo 200 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 2 mg, sacarina sódica 40 mcg,

1.- ¿QUÉ ES METAFLEX® GESIC – METAFLEX® GESIC FORTE Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Metaflex® Gesic - Metaflex Gesic Forte contienen diclofenac y paracetamol, fármacos antiinflamatorios no esteroides útiles para calmar el dolor y la inflamación.Metaflex® Gesic - Metaflex Gesic Forte está indicado para el tratamiento sintomático de:

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 81 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

- Estados dolorosos y/o inflamatorios ginecológicos (por ejemplo: dismenorrea, anexitis, etc.).
- Inflamación y dolores post-operatorios (por ejemplo: cirugía dental u ortopédica).
- Odontalgias.
- Estados inflamatorios y dolorosos postraumáticos (por ejemplo: entorsis).
- Crisis de migraña.
- Adyuvante en las infecciones inflamatorias otorrinolaringológicas dolorosas severas (por ejemplo: faringitis, otitis).
- Síndromes vertebrales dolorosos.
- Reumatismo extraarticular.

2.- ANTES DE TOMAR METAFLEX® GESIC – METAFLEX® GESIC FORTE

- No tome Metaflex® Gesic – Metaflex® Gesic Forte:Si presenta antecedentes de alergia a alguno de los componentes del producto.
- Si padece de úlcera gastrointestinal activa.
- Si padece de insuficiencia hepática y/o renal severa.
- Si presenta antecedentes de asma, rinitis o urticaria desencadenados por ácido acetilsalicílico u otras drogas antiinflamatorias no esteroides.
- Si padece de insuficiencia cardíaca congestiva establecida, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Si está embarazada o en período de lactancia.
- Si es menor de 12 años.

Advertencias y precauciones
Tenga especial cuidado con Metaflex® Gesic – Metaflex® Gesic Forte y ante cualquier duda consulte a su médico:

Diclofenac:

- Si padece o ha padecido úlcera péptica y sangrado gastrointestinal. Se recomienda que los pacientes se mantengan en la menor dosis posible de diclofenac, en tanto y en cuanto con ella obtengan una respuesta terapeútica satisfactoria.
  Las lesiones gastrointestinales como sangrado, ulceración y perforación pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas, en los pacientes tratados de forma crónica con AINEs (antiinflamatorios no esteroides).
- Si presenta trastornos en el hígado: durante la terapia con diclofenac puede alterarse una o más pruebas de laboratorio. Estas anormalidades pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 82 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Se han encontrado casos aislados de reacción hepática severa, incluyendo hepatitis fulminante con y sin ictericia (coloración amarillenta de la piel y mucosas).
Al igual que durante la terapia con otros AINEs, si las pruebas de laboratorio anormales persisten o empeoran, si se presentan signos o síntomas clínicos de enfermedad hepática o si ocurrieran manifestaciones clínicas sistémicas, debe discontinuarse de inmediato la administración de Metaflex® Gesic - Metaflex® Gesic Forte .
Para minimizar la posibilidad de que el daño hepático se torne severo, el médico debe informar de los signos y síntomas de alerta de hepatotoxicidad (náuseas, fatiga, letargo, prurito, ictericia, etc).

- Si presenta reacciones anafilácticas (reacción alérgica grave).
- Si presenta alergia a la aspirina: los signos típicamente ocurren en los pacientes asmáticos quienes experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o quienes exhiben broncoespasmos severos.
- Si presenta antecedentes de hipertensión arterial (presión arterial elevada), infarto de miocardio, trombosis (coágulos en los vasos sanguíneos) y/o insuficiencia cardíaca.
- Si padece de hiperlipidemia (elevación en sangre de los valores de lípidos como el colesterol y los triglicéridos).
- Si presenta retención de fluidos y edemas (acumulación de líquido): se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de descompensación cardíaca, hipertensión u otras condiciones que predispongan a la retención de fluidos.
- Si presenta anemia.
- Si presenta trastornos en los riñones.
- Si padece de porfiria (enfermedad hereditaria que afecta a los glóbulos rojos).
- Si padece de asma: el uso de la aspirina en los pacientes sensibles a ésta se ha asociado a broncoespasmo severo. Dadas las reacciones cruzadas entre la aspirina y otros AINEs, el Metaflex® Gesic - Metaflex® Gesic Forte no debe ser administrado.
- Si está bajo tratamiento prolongado con corticosteroides.
- Si presenta visión borrosa o disminuida, y / o cambios en la visión de los colores, ya que se debe discontinuar la medicación.
- Meningitis aséptica: al igual que con otros AINEs, la meningitis aséptica acompañada de fiebre y coma se observó en raras ocasiones en los pacientes tratados con diclofenac.
- La actividad farmacológica del diclofenac puede reducir la fiebre y la inflamación y por lo tanto disminuir la utilidad de estos signos para realizar un diagnóstico.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 83 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Paracetamol:

- No debe utilizarse la dosis máxima de este producto durante más de diez días excepto bajo indicación y supervisión del médico.
- No debe administrarse esta droga para tratar el dolor durante más de diez días o para tratar la fiebre durante más de tres días, a no ser que lo determine un médico. Si el dolor o la fiebre persisten o aumentan, si aparecen nuevos síntomas, o si se presentan rubor y sudoración, debe consultarse con un médico ya que pueden ser signos de una condición más seria.
- No deben utilizarse otros productos que contengan paracetamol.
- Si consume bebidas alcohólicas, deberá ser el médico quien le indique cómo y cuándo debe administrarse paracetamol o cualquier otro analgésico.
- En caso de ocurrir reacciones alérgicas, el medicamento debe ser discontinuado.
- El paracetamol debe administrarse con especial precaución en caso de padecer enfermedades graves en los riñones o en el hígado, alcoholismo crónico, anemia, malnutrición crónica o deshidratación.
- Se debe evitar el consumo de alcohol mientras se toma este medicamento.

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. Algunos medicamentos pueden influir sobre el uso de Metaflex® Gesic – Metaflex® Gesic Forte o viceversa.

- Aspirina: puede aumentar la toxicidad del diclofenac.
- Inductores enzimáticos como el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina (anticonvulsivantes), isoniacida y rifampicina (antibióticos): pueden aumentar la hepatotoxicidad del diclofenac y del paracetamol.
- Los agentes que retardan el vaciado gástrico (por ejemplo, la propantelina), o que lo aceleran (por ejemplo, la metoclopramida), debido a que pueden disminuir o acelerar, respectivamente, la velocidad de absorción del paracetamol.
- Alcohol: ver precauciones y advertencias.
- Litio (medicamento utilizado para tratar la bipolaridad) y digoxina (medicamento utilizado para enfermedades del corazón): el diclofenac puede aumentar las concentraciones en sangre de litio y digoxina.
- Diuréticos (medicamentos utilizados para aumentar el flujo urinario): tanto el diclofenac como el paracetamol pueden disminuir el efecto de estos medicamentos.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

IF-2019-38887310-APN-DGA#ANMAT
IF-2020-01295097-APN-DERM#ANMAT

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 84 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

- AINEs (antiinflamatorios no esteroides): aumenta la posibilidad de padecer efectos adversos.
- Anticoagulantes (como por ejemplo acenocumarol y warfarina): se han informado casos aislados de hemorragias en los pacientes tratados simultáneamente con diclofenac / paracetamol y anticoagulantes.
- Antidiabéticos: se han informado casos aislados de efectos hipoglucemiantes e hiperglucemiantes en presencia de diclofenac, por lo que puede ser necesaria la modificación de la posología de la medicación hipoglucemiante.
- Metotrexato (medicamento utilizado para enfermedades reumáticas o autoinmunes): puede aumentar su toxicidad.
- Ciclosporina (medicamento utilizado para enfermedades autoinmunes o como inmunosupresor post trasplantes de órganos): puede aumentar su toxicidad.
- Antibióticos del grupo de las quinolonas: se han informado casos aislados de convulsiones que podrían atribuirse al uso concomitante de AINEs y quinolonas.
- Interacción con pruebas de laboratorio: el diclofenac puede afectar pruebas que evalúan la coagulación de la sangre.
- AINEs y corticosteroides: La administración concomitante de diclofenac y/o paracetamol con otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.
- Fármacos antihipertensivos: 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 la acción antihipertensiva.
- Cloranfenicol (antibiótico): es posible un aumento de su toxicidad.
- Estrógenos: pueden disminuir los niveles de paracetamol en sangre.
- Lamotrigina (anticonvulsivante): puede disminuir su efecto.
- Probenecid (medicamento utilizado para tratar la gota): puede incrementar los efectos del paracetamol.
- Propranolol (medicamento para tratar la hipertensión y las arritmias del corazón): puede potenciar la acción del paracetamol.
- Rifampicina (antibiótico): puede aumentar la eliminación del paracetamol.
- Anticolinérgicos como glicopirrono o propantelina (medicamentos antiespasmódicos): pueden disminuir la absorción del paracetamol.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 85 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

- Resinas de intercambio iónico, como por ejemplo colestiramina (medicamento utilizado para disminuir los niveles de colesterol). Estos medicamentos pueden reducir la absorción del paracetamol, con posible disminución de su efecto.
- Zidovudina (medicamento utilizado para tratar el VIH). El paracetamol puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de este medicamento.
- Salicilamida (medicamento antiinflamatorio perteneciente al grupo de los AINEs): puede aumentar la toxicidad del paracetamol.
- Clorzoxazona (relajante muscular): con la administración simultánea de paracetamol y clorzoxazona, aumenta la hepatotoxicidad de ambas sustancias.
- Interacciones con pruebas de diagnóstico: el paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:
  - Sangre: aumento de transaminasas (GPT y GOT), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento de la glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en los pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción de la glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.
  - Orina: pueden aparecer valores aumentados de metadrenalina y ácido úrico.
  - Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA); se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.
  - Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en la orina: el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos.

Niños y adolescentes:

No se recomienda su uso en niños ni adolescentes menores de 12 años.

Embarazo y lactancia:

Embarazo: no se recomienda la administración durante el primer y segundo trimestre del embarazo, salvo que se considere estrictamente necesario.

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

Lactancia: se desaconseja su uso durante el período de lactancia.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 86 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Pacientes con problemas en los riñones:
Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia renal.

Pacientes con problemas en el hígado:
Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años. Sin embargo, como con otros medicamentos, se debe tener precaución en los pacientes de edad avanzada.

Conducción y uso de máquinas:
Tenga especial cuidado si toma Metaflex® Gesic – Metaflex® Gesic Forte. Muy infrecuentemente pueden ocasionar vértigo, zumbidos, mareos o problemas visuales. No conduzca ni utilice máquinas si empieza a sentir estos síntomas.

3.- ¿CÓMO TOMAR METAFLEX® GESIC – METAFLEX® GESIC FORTE?

Siempre tome este medicamento exactamente como se describe en este prospecto o como su médico o farmacéutico le haya indicado. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro de cómo debe tomarlo.

Para el tratamiento del dolor y la inflamación de cualquier causa, la dosis recomendada es 2 a 3 comprimidos por día. Para el tratamiento del dolor menstrual la dosis, que deberá ser adaptada según cada caso, es 1 a 3 comprimidos por día. El tratamiento deberá comenzar ante la aparición de los primeros síntomas y continuar durante algunos días según la respuesta.

Para el tratamiento de la migraña se recomienda comenzar con 1 comprimido ante las primeras manifestaciones. Si al cabo de 2 horas el dolor no cede, se puede administrar un segundo comprimido; si es necesario se pueden ingerir comprimidos adicionales cada 4 a 6 horas sin superar la dosis máxima diaria.

La dosis máxima diaria recomendada para cualquiera de las situaciones mencionadas es de 4 comprimidos.

Toma de Metaflex® Gesic – Metaflex® Gesic Forte con los alimentos y bebidas:
Se puede tomar con o sin alimentos.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

IF-2019-38887310-APN-DGA#ANMAT
Página 80 de 150
IF-2020-01255097-APN-DERM#ANMAT

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 87 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Si toma más Metaflex® Gesic – Metaflex® Gesic Forte del que debiera:

Si usted ha tomado más de lo que debiera por día (más de 4 comprimidos diarios), está ante un caso de sobredosificación y puede llegar a sufrir toxicidad hepática por el paracetamol.

Si la sobredosificación es leve, suele manifestarse por trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolores abdominales, pérdida del apetito), malestar general, agrandamiento del hígado, valores elevados de enzimas hepáticas y de bilirrubina, y propensión al sangrado.

Si la sobredosificación es severa se observa ictericia (color amarillo de la piel y mucosas), orina de color marrón oscuro, púrpura (pintitas en la piel) y hematomas, dificultad para respirar, hipoglucemia, trastornos del sensorio, pérdida del conocimiento y coma. Si esto le ocurre a usted, puede necesitar soporte vital urgente. Por lo tanto, si usa más Metaflex® Gesic – Metaflex® Gesic Forte que lo recetado tome contacto con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Metaflex® Gesic – Metaflex® Gesic Forte:

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar Metaflex® Gesic – Metaflex® Gesic Forte:

No suspenda el tratamiento antes de lo indicado por su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Diclofenac:

La información sobre reacciones adversas deriva de estudios clínicos, así como la experiencia de comercialización en todo el mundo. Los efectos adversos más comunes fueron síntomas del tracto gastrointestinal, la mayoría de ellos menores, ocurriendo en alrededor del 20%, y desapareciendo en alrededor del 3%, de los pacientes.

Ulceras pépticas o sangrado de tracto gastrointestinal ocurrió en el 0,6% de 1.800 pacientes durante los primeros 3 meses con tratamiento y en el 1,6% de 800 pacientes seguidos durante un año.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 88 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Los síntomas gastrointestinales con frecuencia fueron seguidos por efectos adversos sobre el sistema nervioso central, tales como dolor de cabeza (7%) y vértigo (3%). Aumentos significativos (que exceden 3 veces el límite superior normal) de GPT o GOT (enzimas del hígado) ocurrieron en alrededor del 2% de los pacientes durante los 2 primeros meses. Aumentos marcados (que exceden 8 veces el límite superior normal) se observaron en el 1% de los pacientes tratados por 2 a 6 meses.

Los siguientes efectos adversos se reportaron en los pacientes tratados con diclofenac:
Incidencia mayor al 1%. (*) Incidencia del 3 al 9%:

- Generales: dolor abdominal o calambres, *dolor de cabeza, *retención de líquidos, distensión abdominal.
- Aparato digestivo: diarrea, *indigestión, *náuseas, *estreñimiento, *flatulencia, anormalidades en las pruebas hepáticas, *úlcera péptica, con o sin sangrado y/o perforación, o sangrado sin úlcera.
- Sistema nervioso: vértigos.
- Piel: Erupción, prurito.
- Sentidos especiales: zumbidos.

Incidencia menor al 1%:
Las reacciones adversas poco frecuentes figuran en cursiva.

- Generales: malestar, hinchazón de labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilácticas (alérgicas), *anafilaxis*.
- Aparato cardiovascular: hipertensión, falla cardíaca congestiva.
- Aparato digestivo: vómitos, ictericia, melena, lesiones del esófago, estomatitis aftosa, sequedad de boca y membranas mucosas, diarrea sangrienta, hepatitis, *necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorrenal*, cambio en el apetito, pancreatitis con o sin hepatitis concomitante, *colitis*.
- Desórdenes hematológicos y linfáticos: disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, *eosinofilia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis*, púrpura, *púrpura alérgica*.
- Desórdenes metabólicos y alimenticios: azotemia.
- Sistema nervioso: insomnio, somnolencia, depresión, diplopia, ansiedad, irritabilidad, *meningitis aséptica, convulsiones*.
- Aparato respiratorio: epistaxis, asma, edema laríngeo.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

IF-2019-38887310-APN-DGA#ANMAT
Página 89 de 150
IF-2020-01258097-APN-DERM#ANMAT

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 89 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

- Piel y anexos: alopecia, urticaria, eczema, dermatitis, *erupción, eritema multiforme mayor, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson.*
- Sentidos especiales: visión borrosa, desorden del gusto, pérdida reversible e irreversible de la audición, escotoma.
- Aparato urogenital: síndrome nefrótico, proteinuria, oliguria, nefritis intersticial, necrosis papilar, falla renal aguda.

Las siguientes reacciones adversas se han observado en los pacientes que tomaban diclofenac bajo circunstancias que no permiten una clara atribución de la reacción al diclofenac. Las reacciones adversas que aquí se detallan, se consideran poco frecuentes y figuran en cursiva.

Incidencia menor al 1%:

- Generales: dolor de pecho.
- Aparato cardiovascular: palpitaciones, taquicardia, contracciones ventriculares prematuras, infarto de miocardio, *hipotensión*.
- Aparato digestivo: *perforación intestinal*.
- Desórdenes hematológicos y linfáticos: *contusión*.
- Desórdenes metabólicos y alimenticios: hipoglucemia, *pérdida del peso*.
- Sistema nervioso: parestesia, disturbio de la memoria, pesadillas, temblor, tics, *coordinación anormal, desorientación, reacción psicopática*.
- Aparato respiratorio: disnea, hiperventilación, edema de faringe.
- Piel y anexos: exceso de transpiración, dermatitis exfoliativa.
- Sentidos especiales: ceguera de noche, ambliopía.
- Aparato urogenital: alteraciones en la frecuencia urinaria, nocturia, hematuria, impotencia, sangrado vaginal.

Paracetamol:

Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras.

Frecuencia estimada: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); infrecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (>1/10.000).

Generales (raras): malestar; (muy raras): reacciones de hipersensibilidad (alergia) que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARCYC MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 90 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Tracto gastrointestinal (raras): niveles aumentados de transaminasas hepáticas; (muy raras): hepatotoxicidad (ictericia).
Metabólicas (muy raras): hipoglucemia (disminución de la glucosa en la sangre).
Hematológicas (muy raras): trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.
Sistema cardiovascular (raras): hipotensión.
Sistema renal (muy raras): piuria estéril (orina turbia), efectos renales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología o concurra al hospital más cercano:
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

5.- CONSERVACIÓN DE METAFLEX® GESIC – METAFLEX® GESIC FORTE

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

6.- PRESENTACIÓN

Metaflex® Gesic: envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos; siendo las dos últimas presentaciones exclusivas para hospitales.
Metaflex® Gesic Forte: envases conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

"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".

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-38887310-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

A.N.M.A.T. FOLIO 91 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Certificado N°: 49.444

***Fecha de última revisión*: ..../.../....**

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

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

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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-01255097-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 7 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-38556789- QUIMICA MONTPELLIER - Inf pacientes - Certificado N49444

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.07 12:33:59 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.07 12:34:00 -03:00