



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**

2019 - Año de la Exportación

### **Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-68692413-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-68692413-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 rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada METAFLEX PLUS y METAFLEX PLUS CB / DICLOFENAC SÓDICO - PRIDINOL MESILATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DICLOFENAC SÓDICO 50 mg - PRIDINOL MESILATO 4 mg, y CÁPSULAS BLANDAS / DICLOFENAC SÓDICO 50 mg - PRIDINOL MESILATO 4 mg; aprobada por Certificado N° 44.331.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus 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 PLUS y METAFLEX PLUS CB / DICLOFENAC SÓDICO - PRIDINOL MESILATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DICLOFENAC SÓDICO 50 mg - PRIDINOL MESILATO 4 mg, y CÁPSULAS BLANDAS / DICLOFENAC SÓDICO 50 mg - PRIDINOL MESILATO 4 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-100452405-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-100453233-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.331, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-68692413-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.12.11 17:51:37 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2019.12.11 17:51:32 -03:00

ORIGINAL

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**METAFLEX® PLUS / METAFLEX® PLUS CB**  
**DICLOFENAC - PRIDINOL**

Comprimidos recubiertos / Cápsulas blandas  
Industria Argentina  
Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN**

**METAFLEX® PLUS:** Cada comprimido recubierto contiene: diclofenac sódico 50 mg, pridinol mesilato 4 mg.

Excipientes: lactosa 30 mg, polvo de celulosa 100 mg, dióxido de silicio coloidal 3 mg, croscarmellosa sódica 12 mg, estearato de magnesio 12 mg, celulosa microcristalina c.s.p 600 mg, Opadry II White (YS-30-18056) 11,5 mg, sacarina sódica 0,549 mg, eritrosina 0,044 mg, Opadry Clear (YS-1-7006) 1,53 mg.

Este medicamento contiene eritrosina como colorante.

**METAFLEX® PLUS CB:** Cada cápsula blanda contiene: diclofenac sódico 50 mg; pridinol mesilato 4 mg.

Excipientes: polietilenglicol 600 406,0 mg, agua purificada 28,75 mg, glicerina anhidra 21,25 mg, gelatina 180 B 146,663 mg, sorbitol/glicerina especial 88,32 mg, amarillo de quinoleina 51 mcg, FD&C Verde#3 3 mcg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antiinflamatorio. Analgésico. Miorrelajante. (M03BX).

**INDICACIONES**

- Procesos inflamatorios dolorosos con componente miocontracturante.
- Afecciones reumáticas articulares y extraarticulares.
- Fibrosis.
- Mialgias.
- Lumbalgias.
- Ciatalgias.
- Tortícolis.
- Traumatismos.

IF-2019-69085021-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL

- Esguinces.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Acción Farmacológica:

Metaflex® Plus y Metaflex® Plus CB es la combinación de diclofenac sódico, un analgésico antiinflamatorio no esteroide y pridinol mesilato, un miorelajante de acción central.

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

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

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

Pridinol: es un miorelajante de acción central indicado en el tratamiento sintomático del espasmo y la contractura muscular. Ejerce un efecto inhibitorio selectivo a nivel del sistema nervioso central y, consecuentemente, sobre los segmentos espinales y sus correspondientes arcos reflejos. Se ha descrito cierta acción de tipo antimuscarínica.

### Farmacocinética:

- Metaflex® Plus:

Diclofenac: el diclofenac se absorbe completamente a partir de los comprimidos recubiertos tras su paso por el estómago. La concentración plasmática máxima media de 1.5 microgramos/ml (5 micromol/l) se alcanza en promedio a las dos horas de la ingestión de un comprimido de 50 mg. Tras la ingestión de un comprimido con o después de una comida, su





ORIGINAL

paso a través del estómago es más lento que cuando se toma antes, pero la cantidad de sustancia activa absorbida permanece inalterada.

Las concentraciones plasmáticas alcanzadas en niños a los que se administraron dosis equivalentes (mg/kg de peso) son similares a las obtenidas en adultos.

Dado que aproximadamente la mitad de la sustancia activa sufre un efecto de primer paso hepático, tras administración oral o rectal, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) es aproximadamente la mitad de la obtenida tras administración de la misma dosis por vía parenteral.

El perfil farmacocinético permanece inalterado tras la administración repetida. No se produce acumulación siempre que se respeten los intervalos de dosificación recomendados.

Distribución: el diclofenac se fija en un 99.7% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina (99.4%). El volumen aparente de distribución calculado es de 0.12-0.17 l/kg.

El diclofenac pasa al líquido sinovial, obteniéndose las concentraciones máximas a las 2-4 horas de haberse alcanzado los valores plasmáticos máximos. La semivida aparente de eliminación a partir del líquido sinovial es de 3-6 horas. Dos horas después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, las concentraciones de la sustancia activa son más elevadas en el líquido sinovial que en plasma y se mantienen más altas durante 12 horas.

En una madre lactante, se han detectado bajas concentraciones de diclofenac en leche materna (100 ng/mL). La cantidad estimada que el lactante podría haber ingerido tras mamar sería equivalente a 0,03 mg/Kg/dosis diaria.

Biotransformación: la biotransformación del diclofenac tiene lugar parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación, dando lugar a varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4'5-dihidroxi- y 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenac), la mayoría de los cuales se convierten en gran parte en conjugados glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos pero en mucho menor grado que el diclofenac.

Eliminación: el aclaramiento sistémico total del diclofenac del plasma es de  $263 \pm 56$  ml/min. La semivida terminal en plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluyendo los dos activos tienen también semividas plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenac tiene una semivida plasmática mucho más larga, sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo.





ORIGINAL

Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta con la orina como conjugado glucurónico de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también convertidos a conjugados glucurónicos. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis con las heces.

Linealidad: la cantidad absorbida es linealmente proporcional a la dosis ingerida.

• Metaflex® Plus CB:

Diclofenac: después de la administración oral, la absorción gastrointestinal es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de 1.25 horas después de su ingestión. La unión del diclofenac a las proteínas plasmáticas es de más del 99% y su volumen de distribución es de 0,12-0,17 l/kg.

Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración. En el líquido sinovial el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 horas.

El clearance sistémico total del diclofenac en plasma asciende a 263 +/- 56 ml/min.

El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas.

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

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

La eliminación del diclofenac y de sus metabolitos es rápida: alrededor del 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración. Los parámetros farmacocinéticos del diclofenac se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos, pero en pacientes con insuficiencia renal, el fármaco y/o sus metabolitos pueden presentar acumulación (aunque sin significación clínica). Los pacientes con alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos.

Pridinol: estudios realizados en animales, han mostrado las siguientes características: administrado por vía i.v. a perros, sólo el 2% de la dosis aparece en plasma luego de la

IF-2019-69085021-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL

inyección y menos de un 9% de la dosis se recupera de la orina en 2 horas como pridinol inmodificado y su glucuronoconjugado. No se encontró pridinol en la orina de 2 a 7 horas luego de la administración.

Luego de la administración oral de <sup>14</sup>C-pridinol a ratones, el 94% de la radioactividad está fuera del tracto digestivo a las 12 horas. La radioactividad máxima en plasma se detecta dentro de 1 hora. Del 30 a 40% de la dosis se encuentra en la bilis y los tejidos, especialmente hígado y riñones. La radioactividad es eliminada en un 80% a las 24 horas y en un 96% en 4 días; 56% de la misma es eliminada mediante excreción urinaria.

Ese comportamiento indica que el pridinol es rápidamente tomado por los tejidos luego de la administración. Eso es objetivamente demostrado al analizar la radioactividad luego de aplicar <sup>14</sup>C-pridinol y comprobar que, a los 30 minutos, su concentración es mayor en tejidos que en plasma.

A pesar de que pridinol es utilizado terapéuticamente desde hace más de 20 años, no se cuenta con estudios farmacocinéticos en humanos.

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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad:

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

IF-2019-69085021-APN-DGA#ANMAT



ORIGINAL

En ratas, el diclofenac no influyó en la fertilidad de los animales genitores, a excepción de un mínimo efecto fetal, a dosis tóxicas maternas. El desarrollo prenatal, perinatal y posnatal de las crías no se vio afectado. Sin embargo, el diclofenac puede alterar la fertilidad en mujeres.

La administración de AINEs, incluido diclofenac, inhibe la ovulación en conejos, la implantación y placentación en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. El diclofenac, a dosis tóxicas maternas, se ha asociado en ratas a distocia, gestación prolongada, disminución de la supervivencia fetal y retraso del crecimiento intrauterino. Los mínimos efectos de diclofenac en la reproducción y parto, así como en la constricción del conducto arterial en el útero son consecuencias farmacológicas de esta clase de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

#### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

Adultos y adolescentes a partir de los 14 años.

Dosis usual: 1 comprimido o 1 cápsula 2 veces por día.

Dosis mínima: 1 comprimido o 1 cápsula por día.

Dosis máxima: 3 comprimidos o 3 cápsulas por día, repartidos en 3 tomas (cada 8 horas).

Preferentemente, los comprimidos deben tomarse después de las comidas.

Las cápsulas blandas pueden ingerirse indistintamente antes, durante o después de comidas, preferentemente con 1 vaso completo con agua o con otra bebida no alcohólica. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad de absorción de las sustancias activas.

La duración del tratamiento se determinará según criterio médico de acuerdo al tipo y a la evolución de la afección.

En pacientes con peso menor a los 60 kg, o en los que la severidad del cuadro, la medicación concomitante u otras patologías lo hagan necesario, la dosis diaria máxima total debe reducirse.

La experiencia con otros AINEs ha mostrado, que, al iniciar la terapéutica con dosis máximas en pacientes con riesgo aumentado debido a enfermedad renal o hepática, bajo peso corporal (< de 60 kg), edad avanzada, predisposición a úlcera péptica o sensibilidad



ORIGINAL

conocida a otros AINEs, es probable que se incremente la frecuencia de reacciones adversas, por lo cual se lo desaconseja.

#### Poblaciones especiales

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

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

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

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

Insuficiencia hepática: el diclofenac está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

#### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Úlcera gastrointestinal activa.

IF-2019-69085021-APN-DGA#ANMAT



ORIGINAL

- Insuficiencia hepática y/o renal severa.
- Pacientes asmáticos con antecedentes de precipitación de ataques agudos de asma, rinitis o urticaria por exposición al ácido acetilsalicílico u otros agentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.
- Niños menores de 14 años.
- Obstrucción intestinal.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Taquiarritmias.
- Trastornos urodinámicos con residuo miccional.
- Embarazo y lactancia.
- Megacolon.
- Edema agudo de pulmón.
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con AINEs.
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

#### ADVERTENCIAS

- Generales: Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.  
Se debe evitar la administración concomitante de diclofenac con otros AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib) debido a la falta de evidencia de efectos sinérgicos y a los efectos adversos potenciales aditivos.  
Se ha de tener precaución con los ancianos debido a sus condiciones médicas. En concreto sobre el paciente anciano frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la dosis menor efectiva.  
Al igual que con otros AINEs, con diclofenac, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento.



ORIGINAL

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

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

- Riesgos cardiovasculares o cerebrovasculares: se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca (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 tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

En consecuencia, los pacientes que presenten insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) solo se deben tratar con diclofenac tras una cuidadosa consideración y a dosis de  $\leq 100$  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 tromboticos arteriales graves (p. ej. dolor de pecho, respiración entrecortada, debilidad, dificultad para hablar), que puede suceder sin previo aviso. En tales casos, los pacientes deben saber que tienen que acudir inmediatamente al médico.

- Hipertensión: Los AINEs pueden inducir la aparición de hipertensión arterial o el empeoramiento de un cuadro preexistente, los cuales pueden contribuir al aumento de la incidencia de eventos CV. Aquellos pacientes que reciben concomitantemente AINEs y tiazidas o diuréticos de asa pueden exhibir una menor respuesta a los diuréticos. Por consiguiente, el diclofenac debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión y su presión arterial debe ser estrechamente vigilada durante el tratamiento con éste.



ORIGINAL

- Insuficiencia cardíaca congestiva y edema: En algunos pacientes que toman AINEs se ha observado retención de líquidos y edema. Así, el diclofenac debe utilizarse con precaución en pacientes con retención hídrica o insuficiencia cardíaca.
- Efectos hematológicos: el tratamiento con este medicamento sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Pero si se administra este medicamento durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINEs, efectuar recuentos hemáticos.

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

- Efectos gastrointestinales: riesgo de úlcera, sangrado y perforación gastrointestinales: Los AINEs, incluyendo diclofenac, puede causar serios efectos adversos gastrointestinales (GI), incluyendo la inflamación mucosa, el sangrado, la ulceración y la perforación de cualquiera de las vísceras huecas del tubo digestivo (especialmente estómago y duodeno), hechos que pueden ser fatales. Estos acontecimientos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento con AINEs, con o sin síntomas de advertencia. Sólo uno de cada cinco pacientes que consumen AINEs desarrolla un acontecimiento GI grave sintomático. A nivel del tubo digestivo superior los efectos adversos severos causados por AINEs, tales como úlceras, hemorragias graves, o perforación se producen en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y en alrededor del 2% - 4% de los pacientes tratados durante un año. Por consiguiente, a mayor duración de uso, mayor posibilidad de desarrollar un evento GI grave en algún momento. Sin embargo, incluso a corto plazo la terapia con AINEs no está exenta de riesgo. Los AINEs deben ser prescritos con precaución extrema en aquellos pacientes con historia previa de úlcera o hemorragia gastrointestinal. Los pacientes con historia previa de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia GI si consumen AINEs en comparación con pacientes sin historia previa. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia digestiva en pacientes tratados con AINEs incluyen el uso concomitante de corticoides o anticoagulantes orales, mayor duración de terapia con AINEs, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada, y el mal estado de salud. La mayoría de los informes espontáneos de eventos GI fatales se han reportado en pacientes de edad avanzada o debilitados y, por tanto, debe tenerse especial cuidado con el uso de AINEs en esta población. Para minimizar el riesgo potencial de los efectos adversos GI en los pacientes tratados con un AINE, se debe utilizar la menor dosis





ORIGINAL

efectiva durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos ante el desarrollo de estos acontecimientos y detectar signos y síntomas de úlceras gastrointestinales y sangrado durante la terapia con AINEs, y así iniciar rápidamente la evaluación y tratamiento eventual. Esto debería incluir la suspensión del AINE hasta que sea descartado. En pacientes de alto riesgo deben considerarse terapias alternas que no impliquen el uso de AINEs.

- Efectos hepáticos: pueden presentarse alteraciones en una o más pruebas hepáticas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.

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

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

- Riesgos de reacciones cutáneas graves: se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10.000 pacientes en asociación con la utilización de AINEs. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de diclofenac ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.
- Efectos respiratorios (asma preexistente): en pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidos a síntomas similares a la rinitis alérgica), son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por AINEs como exacerbaciones de asma (también



ORIGINAL

llamado intolerancia a analgésico/asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por tanto, se recomienda precaución especial en estos pacientes (estar preparado para emergencias). Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, p.ej. con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

- Efectos renales: debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINEs, incluido el diclofenac, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alterada, antecedentes de hipertensión, en personas de edad avanzada, en los pacientes que están siendo tratados concomitantemente con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y en aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, p.ej. en la fase pre o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre diclofenac en tales casos. El cese del tratamiento, suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Uso en pacientes de edad avanzada: los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs y concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales. Además, pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Se recomienda utilizar la dosis menor efectiva.

Por su contenido en pridinol deberá evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento con esta medicación. Se deberá emplear con cautela en pacientes ancianos, en los que se recomienda utilizar dosis bajas iniciales con el propósito de evaluar la tolerancia y la respuesta al tratamiento.

### PRECAUCIONES

- Generales: Metaflex® Plus y Metaflex® Plus CB (diclofenac-pridinol), no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan similares principios activos u otros AINEs.
- Previamente a su administración deben adoptarse medidas de precaución adecuadas, teniendo en cuenta si el paciente ha presentado reacciones de hipersensibilidad.
- Retención hidrosalina y edemas: diverso grado de retención hidrosalina incluso con edemas se ha observado en asociación con el uso de AINEs, incluido el diclofenac, por lo



ORIGINAL

que se recomienda precaución, especialmente en pacientes con antecedentes de descompensación cardíaca, hipertensión u otra patología que predisponga a retención hidrosalina.

- Efectos renales: los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos bajo tratamiento diurético y los ancianos en general.
- En pacientes tratados con diclofenac raramente se han reportado casos aislados de nefritis intersticial y necrosis papilar.
- Una forma secundaria de compromiso renal, asociada con el uso de AINEs se observa en pacientes con alteraciones tales como: reducción en el flujo plasmático renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal. En esos pacientes, la administración de un AINE resulta en un descenso dependiente de la dosis en la síntesis de prostaglandinas y secundariamente en una reducción del flujo plasmático renal, el cual puede precipitar una insuficiencia renal, cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento.
- Se han reportado casos aislados de insuficiencia renal significativa en pacientes que recibieron diclofenac durante la etapa post-comercialización, pero no se la observó en más de 4.000 pacientes en ensayos clínicos internacionales, durante los cuales los valores séricos de creatinina fueron rigurosamente vigilados.
- Hubo solamente 11 pacientes (0,3 %) en los cuales los valores séricos de creatinina y urea fueron mayores a 2 mg/dl y 40 mg/dl respectivamente, mientras se les administraba diclofenac. Debido a que los metabolitos del diclofenac se eliminan primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente y eventualmente ajustar la dosis a los pacientes bajo tratamiento con este fármaco, especialmente a los que presentan alteración significativa de la función renal.
- Porfiria: debería evitarse el uso de diclofenac en pacientes con porfiria hepática, dado que, al igual que con otros AINEs, existe la posibilidad de desencadenar crisis de esta patología, presumiblemente a través de la inducción de la sintetasa del precursor porfirínico, ácido delta aminolevulínico.
- Meningitis aséptica: como con otros AINEs se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con diclofenac. Si bien lo más probable es que esto ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del tejido conectivo, siempre que se presenten signos o síntomas de

IF-2019-69085021-APN-DGA#ANMAT

**ORIGINAL**

meningitis en un paciente en tratamiento con diclofenac, deberá considerarse la posibilidad de que ésta se relacione con la administración del fármaco.

- Asma preexistente: aproximadamente el 10% de los pacientes con asma pueden padecer crisis asmáticas desencadenadas por la aspirina (asma aspirino-sensible). El uso de aspirina en pacientes con asma aspirino-sensible, se ha asociado con episodios de broncoespasmo, algunos incluso de extrema gravedad. Dado que en pacientes aspirino-sensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINEs, incluso broncoespasmo, el diclofenac no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.
- Otras precauciones: la actividad farmacológica del diclofenac puede disminuir tanto la fiebre como la inflamación y por lo tanto reducir su utilidad como signos diagnósticos de determinadas patologías.
- Se han reportado visión borrosa y disminuida, escotomas y/o alteración en la visión de los colores. Si un paciente desarrolla dichas alteraciones mientras recibe diclofenac, se debe discontinuar el fármaco y someter al paciente a exámenes oftalmológicos.
- En pacientes tratados con AINEs, especialmente durante tratamientos prolongados, es aconsejable evaluar periódicamente los parámetros hematológicos a fin de detectar oportunamente la eventualidad de anemia u otras alteraciones asociadas a su uso.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo.

Primer y segundo trimestre de la gestación: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la gestación y/o el desarrollo del embrión - feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre- y post-implementación y una mayor letalidad embriofetal, cuando se les administra inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Además, se ha notificado una mayor incidencia de malformaciones, como malformaciones cardiovasculares, en los animales a los que se les ha administrado un inhibidor de las síntesis de prostaglandinas durante el periodo de la organogénesis.





ORIGINAL

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

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

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

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

Lactancia.

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

Fertilidad.

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

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



ORIGINAL

Por su contenido en pridinol se desaconseja el uso de maquinarias de precisión y/o la conducción de vehículos durante el tratamiento con este medicamento debido a que el pridinol puede causar somnolencia y disminución de la reacción rápida.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Por parte del diclofenac:

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





ORIGINAL

luego de su administración, pudiendo asociarse con el incremento de los niveles séricos de potasio, esto último en forma más acentuada con diuréticos ahorradores de potasio.

- Otros AINEs y corticosteroides: la administración concomitante de diclofenac y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.
- Antagonistas del calcio (isradipino, verapamilo): hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenac.
- Fármacos antihipertensivos: como otros AINEs, el uso concomitante del diclofenac y diuréticos o fármacos antihipertensivos (p.ej. beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), puede disminuir la acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal tras instaurar el tratamiento concomitante y en forma periódica después. Es particularmente importante en el caso del tratamiento concomitante con diuréticos y IECA, debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.
- Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia: el tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.
- Antibacterianos:
  - Quinolónicos: existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.
  - Ceftriaxona: hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenac.
- Inhibidores potentes de CYP2C9: Se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenac con inhibidores potentes de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenac debido a la inhibición del metabolismo del diclofenac.



ORIGINAL

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

#### Interacciones con Pruebas de Laboratorio:

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





ORIGINAL

Por parte del pridinol:

- Amantadina, quinidina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos: los posibles efectos anticolinérgicos pueden hacerse evidentes o intensificarse por la administración concomitante.
- Alcohol, psicotrópicos: pueden producirse efectos aditivos.

### REACCIONES ADVERSAS

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

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia (las más frecuentes primero). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, cada intervalo de frecuencia utiliza la siguiente convención (CIOMS III) para cada reacción adversa: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ) a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático (muy raras): trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmunológico (raras): hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock), (muy raras): angioedema (inclusive edema facial).
- Trastornos psiquiátricos (muy raras): desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.
- Trastornos del sistema nervioso (frecuentes): cefalea, mareo, (raras): somnolencia, (muy raras): parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular.
- Trastornos oculares (muy raras): alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía.





ORIGINAL

- Trastornos del oído y del laberinto (frecuentes): vértigo, (muy raras): tinnitus, alteración del oído.
- Trastornos cardíacos (poco frecuentes\*): infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico, (frecuencia no conocida): Síndrome de Kounis.
- Trastornos vasculares (muy raras): hipertensión, vasculitis.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (raras): asma (inclusive disnea), (muy raras): neumonitis.
- Trastornos gastrointestinales (frecuentes): náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito, (raras): gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal (con o sin sangrado o perforación), (muy raras): colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis, (frecuencia no conocida): colitis isquémica.
- Trastornos hepatobiliares (frecuentes): aumento de las transaminasas séricas, (raras): hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática, (casos aislados): hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (frecuentes): erupción, (raras): urticaria, (muy raras): dermatitis ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eczema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schonlein, prurito.
- Trastornos renales y urinarios (muy raras): fallo renal agudo, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis túbulo-intersticial, necrosis papilar renal.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (raras): edema.

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

Pridinol:

- Gastrointestinales (poco frecuentes): náuseas y dolores abdominales, (raros): sequedad bucal, diarrea o vómitos.





ORIGINAL

- Dermatológicos (raros): disminución de la sudoración, calor y enrojecimiento cutáneo.
- Visuales (poco frecuentes): trastornos de la acomodación, aumento de la presión intraocular.
- Cardiovasculares (raros): trastornos cardíacos tales como taquicardia, arritmias y trastornos circulatorios.
- Urinarios (raros): trastornos miccionales.
- Neurológicos (poco frecuentes): cefaleas, mareos, hipersomnias.
- Psiquiátricos (raros): excitación psicomotriz, depresión, agitación o ansiedad, alucinaciones (principalmente con sobredosis).
- Musculoesqueléticos (muy raros): debilidad muscular.
- Inmunológicos (muy raros): reacciones alérgicas con síntomas cutáneos (eritema, prurito, hinchazón) o respiratorios.
- Otros: se han informado casos aislados de trastornos del habla, trastornos gustativos, parestesias, trastornos de coordinación, disquinesia.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Síntomas: cefaleas, agitación motora, irritabilidad, ataxia, fasciculaciones musculares, convulsiones, vértigo, epigastria, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, úlcera gastroduodenal, disfunción hepática, oliguria.

Tratamiento: eliminación rápida del producto a través de medidas habituales; en caso de existir insuficiencia renal e intoxicación grave, puede ser necesario diálisis. Las convulsiones se tratan con diazepam o fenobarbital.

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

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

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

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

#### **PRESENTACIONES**

Metaflex® Plus: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos exclusivos presentaciones hospitalarias exclusivamente.

Metaflex® Plus CB: Envases conteniendo 10, 15 y 30 cápsulas blandas.



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**

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

**Conservar a temperatura ambiente.**

**Variación admitida entre 15°C y 30°C.**

**No retirar del envase hasta el momento de su uso.**

**Proteger de la luz.**

**Mantener fuera del alcance de los niños.**

Fecha de última revisión: Industria Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.331

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

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

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

IF-2019-69085021-APN-DGA#ANMAT

QUÍMICA MONTEPELLIER S. A.

Página 51 de 378

ROSANA LAURA KELMAN  
APODERADA

QUÍMICA MONTEPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-68692413 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 43 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.11.08 13:09:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.11.08 13:09:10 -03:00

ORIGINAL

**PROYECTO DE  
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE  
METAFLEX® PLUS / METAFLEX® PLUS CB  
DICLOFENAC - PRIDINOL**

Comprimidos recubiertos / Cápsulas blandas  
Industria Argentina  
Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar

**METAFLEX® PLUS / METAFLEX® PLUS CB**

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® PLUS:** Cada comprimido recubierto contiene: diclofenac sódico 50 mg, pridinol mesilato 4 mg.

Excipientes: lactosa 30 mg, polvo de celulosa 100 mg, dióxido de silicio coloidal 3 mg, croscarmellosa sódica 12 mg, estearato de magnesio 12 mg, celulosa microcristalina c.s.p 600 mg, Opadry II White (YS-30-18056) 11,5 mg, sacarina sódica 0,549 mg, eritrosina 0,044 mg, Opadry Clear (YS-1-7006) 1,53 mg.

Este medicamento contiene eritrosina como colorante.

**METAFLEX® PLUS CB:** Cada cápsula blanda contiene: diclofenac sódico 50 mg; pridinol mesilato 4 mg.

Excipientes: polietilenglicol 600 406,0 mg, agua purificada 28,75 mg, glicerina anhidra 21,25 mg, gelatina 180 B 146,663 mg, sorbitol/glicerina especial 88,32 mg, amarillo de quinoleina 51 mcg, FD&C Verde#3 3 mcg.

**1.- ¿QUÉ ES METAFLEX® PLUS / METAFLEX® PLUS CB Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

Metaflex® Plus / Metaflex® Plus CB es una combinación de un antiinflamatorio - analgésico y un miorrelajante (relajante muscular). M03BX. Metaflex® Plus y Metaflex® Plus CB está indicado en:

- Procesos inflamatorios dolorosos con componente miocontracturante.
- Afecciones reumáticas articulares y extraarticulares.
- Fibrosis.
- Mialgias.





ORIGINAL

- Lumbalgias.
- Cialgias.
- Tortícolis.
- Traumatismos.
- Esguinces.

## 2.- ANTES DE TOMAR METAFLEX® PLUS / METAFLEX® PLUS CB

Es importante que utilice la dosis más baja que alivie o controle el dolor.

No debe tomar este medicamento más tiempo del necesario para controlar sus síntomas.

No tome Metaflex® Plus / Metaflex® Plus CB:

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



**ORIGINAL**

- Si padece alteraciones en la micción, como, por ejemplo: hipertrofia prostática (agrandamiento del tamaño de la próstata), retención urinaria.
- Si padece glaucoma (elevación de la presión ocular).
- Si padece taquiarritmias graves (arritmia del corazón).
- Si padece insuficiencia cardíaca congestiva establecida, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Si padece una enfermedad llamada megacolon.
- Si padece edema agudo de pulmón.
- No deberá ser empleado en niños menores de 14 años de edad.

*Tenga especial cuidado con METAFLEX® PLUS / METAFLEX® PLUS CB e infórmele a su médico:*

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

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

- Si ha tenido o desarrolla una úlcera, hemorragia o perforación en el estómago o en el duodeno pudiéndose manifestar por un dolor abdominal intenso o persistente y/o por heces de color negro o incluso sin síntomas previos de alerta. Este riesgo es mayor cuando se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y en los ancianos. En estos casos su médico considerará la posibilidad de asociar un medicamento protector del estómago.

- Si sufre alguna de las siguientes afecciones: asma, enfermedad leve del corazón, enfermedad del hígado o riñones, presión arterial elevada (hipertensión), trastornos hemorrágicos u otros trastornos de la sangre incluyendo porfiria hepática.

- Si está tomando otros medicamentos antiinflamatorios, corticoides, anticoagulantes, o antidepresivos porque aumenta el riesgo de úlcera y/o de sangrado gastrointestinal.

- Si está tomando medicamentos para la presión arterial o ciclosporina, porque aumenta el riesgo de sufrir daño sobre los riñones.

- Si toma simultáneamente medicamentos que alteran la coagulación de la sangre o aumentan el riesgo de úlceras, como anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios del tipo del ácido acetilsalicílico. También debe comentarle la utilización de



ORIGINAL

otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo de dichas hemorragias como los corticoides y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

- Si padece enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa pues los medicamentos del tipo diclofenac pueden empeorar estas patologías.

- Si tiene la presión arterial elevada, niveles elevados de colesterol o de triglicéridos, diabetes o es fumador (factores de riesgo cardiovasculares) su médico deberá reevaluar periódicamente si debe continuar su tratamiento con este medicamento, especialmente si lleva más de 4 semanas de tratamiento.

- Si tiene insuficiencia hepática, insuficiencia renal o alteraciones en la sangre, tendrá que realizarse análisis de sangre de manera frecuente durante su tratamiento. Esto permitirá controlar el funcionamiento de su hígado (nivel de transaminasas) o de sus riñones (nivel de creatinina) o de la sangre (niveles de linfocitos, eritrocitos y plaquetas). Con ello su médico podrá decidir interrumpir o cambiarle la dosis de este medicamento.

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

Si usted tiene problemas de corazón, antecedentes de ataques cerebrales o piensa que puede tener riesgo de sufrirlos (por ejemplo, si tiene la presión arterial elevada, sufre diabetes, tiene aumentado el colesterol o los triglicéridos, o es fumador) y su médico decide tratarle con este medicamento, no debe tomar más de 100 mg al día si el tratamiento dura más de 4 semanas.

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

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

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

*Toma o uso de otros medicamentos:*

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.



**ORIGINAL**

Ciertos medicamentos pueden interferir con este medicamento; en estos casos puede ser necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de ellos.

Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que contienen litio o inhibidores de la recaptación de la serotonina (utilizados para tratar algunos tipos de depresión).
- Medicamentos que contienen metotrexato (utilizados para tratar la artritis reumatoide y el cáncer).
- Medicamentos que contienen ciclosporina, tacrolimus (utilizados para prevenir el rechazo luego de los trasplantes de órganos).
- Medicamentos que contienen trimetoprima (utilizados para prevenir y tratar enfermedades del tracto urinario).
- Medicamentos para tratar problemas del corazón (digoxina, antagonistas del calcio tales como verapamilo o isradipino).
- Medicamentos utilizados para tratar la diabetes, excepto la insulina.
- Medicamentos para controlar la presión arterial (diuréticos, beta bloqueantes e inhibidores de la ECA).
- Medicamentos para prevenir coágulos en la sangre.
- Medicamentos que contienen quinolonas o ceftriaxona (utilizados para tratar las infecciones).
- Otros medicamentos del mismo grupo del diclofenac (antiinflamatorios no esteroideos) como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno.
- Corticoides (medicamentos que reducen la inflamación y la acción del sistema inmunitario).
- Medicamentos que contienen voriconazol (utilizados en el tratamiento de infecciones por hongos).
- Medicamentos que contienen fenitoína (utilizados para tratar los ataques epilépticos).
- Medicamentos que contienen misoprostol (utilizados para tratar las úlceras del estómago).
- Medicamentos que contienen colestiramina y colestipol (utilizados para disminuir los niveles de colesterol en la sangre).
- Medicamento antibiótico utilizado para tratar infecciones bacterianas (rifampicina).
- Medicamentos que contienen pentazocina (utilizados para aliviar los dolores).

*Niños y adolescentes:*

No debe utilizarse en niños menores de 14 años.





**ORIGINAL**

*Embarazo y lactancia:*

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

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

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

Lactancia: consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Pueden aparecer pequeñas cantidades de diclofenac en la leche materna, por lo tanto no deberá tomar este medicamento si usted está amamantando.

*Pacientes con problemas 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 dosis en pacientes mayores de 65 años. Sin embargo, como con otros medicamentos, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada, debido a que pueden ser más propensos a los efectos adversos de este medicamento que el resto de los adultos. Por ello es especialmente importante que los pacientes de edad avanzada informen inmediatamente al médico de los efectos adversos que les ocurran.

*Conducción y uso de máquinas:*

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

Por su contenido en pridinol se desaconseja el uso de maquinarias de precisión y/o la conducción de vehículos durante el tratamiento con este medicamento debido a que el pridinol puede causar somnolencia y disminución de la reacción rápida.





**ORIGINAL**

### 3.- ¿CÓMO TOMAR METAFLEX® PLUS / METAFLEX® PLUS CB?

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

Adultos y adolescentes a partir de los 14 años.

Dosis usual: 1 comprimido o 1 cápsula 2 veces por día.

Dosis mínima: 1 comprimido o 1 cápsula por día.

Dosis máxima: 3 comprimidos o 3 cápsulas por día, repartidos en 3 tomas (cada 8 horas).

La duración del tratamiento se determinará según criterio médico de acuerdo al tipo y a la evolución de la afección.

*Toma de METAFLEX® PLUS / METAFLEX® PLUS CB con los alimentos y bebidas:*

Preferentemente, los comprimidos deben tomarse después de las comidas, con 1 vaso completo de agua o de otra bebida no alcohólica.

Las cápsulas blandas pueden ingerirse indistintamente antes, durante o después de comidas, preferentemente con 1 vaso completo de agua o con otra bebida no alcohólica.

La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad de absorción de las sustancias activas.

*Si toma más METAFLEX® PLUS / METAFLEX® PLUS CB del que debiera:*

La sobredosis puede ocasionar un incremento en la incidencia o severidad de alguna de las reacciones adversas conocidas del diclofenac.

La sobredosificación con este medicamento puede, además, por su contenido en pridinol provocar alucinaciones, estado de excitación psicomotriz, convulsiones y coma.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

*Si olvidó tomar METAFLEX® PLUS / METAFLEX® PLUS CB:*

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

*Si deja de tomar METAFLEX® PLUS / METAFLEX® PLUS CB:*

Consulte a su médico antes de interrumpir su tratamiento.

### 4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

IF-2019-69085021-APN-DGA#ANMAT  
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Página 155 de 378  
ROSANA LAURA KELMAN  
APODERADA



ORIGINAL

Deje de usar Metaflex® Plus / Metaflex® Plus CB y consulte inmediatamente con su médico si advierte: cólicos abdominales leves y dolor abdominal a la palpación que comienza poco después de iniciar el tratamiento, seguido de sangrado rectal o diarrea con sangre observadas normalmente dentro de las 24 horas posteriores a la aparición del dolor abdominal (con frecuencia no conocida, es decir que no puede determinarse a partir de los datos disponibles).

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

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

*Efectos adversos relacionados al diclofenac:*

- Efectos adversos frecuentes (aparecen en al menos 1 de cada 100 pacientes).
  - Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, mareo.
  - Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.
  - Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, acidez, dolor abdominal, gases, falta de apetito.
  - Trastornos hepato biliares: alteraciones en los resultados de los análisis de sangre sobre el funcionamiento del hígado (aumento de las transaminasas séricas).
  - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción en la piel.
  
- Efectos poco frecuentes (aparecen en al menos 1 de cada 1.000 pacientes).
  - Trastornos cardíacos (a dosis altas durante tratamientos prolongados): palpitaciones, un fuerte dolor en el pecho repentino (síntomas de infarto de miocardio o de un ataque al corazón), respiración entrecortada, dificultad para respirar acostado, hinchazón de los pies y de las piernas (signos de insuficiencia cardiaca). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
  
- Efectos adversos raros (aparecen en al menos 1 de cada 10.000 pacientes).
  - Trastornos del sistema inmunológico: hinchazón en la cara, ojos o lengua, dificultad para tragar, jadeos, ronchas y picor generalizado, erupción en la piel, fiebre, calambres abdominales, molestias u opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareos, inconsciencia (reacción alérgica grave). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
  - Trastornos del sistema nervioso: somnolencia.
  - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: asma.



ORIGINAL

- Trastornos gastrointestinales: dolor de estómago, reflujo, diarrea con sangre, úlcera gástrica o intestinal con o sin sangrado o perforación (vómitos de sangre y aparición de sangre en las heces). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico
- Trastornos hepatobiliares: alteración de la función del hígado, hepatitis con o sin coloración amarillenta. Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: ronchas.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: retención de líquidos, con hinchazón (edema).
- Efectos adversos muy raros (aparecen en menos de 1 de cada 10.000 pacientes).
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: signos de falta de células de la sangre que produce cansancio, dolor de cabeza, falta de aire al hacer ejercicio, mareos, palidez (anemia), infecciones frecuentes con fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (leucopenia), sangrados o más moretones de lo normal (trombocitopenia). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
- Trastornos del sistema inmunológico: hinchazón en la cara.
- Trastornos psiquiátricos: desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, reacciones psicóticas.
- Trastornos del sistema nervioso: sensación de hormigueo, trastornos de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis (inflamación de las membranas que envuelven al cerebro) con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, rigidez del cuello o sensibilidad extrema a la luz brillante, trastornos del gusto, infarto cerebral. Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
- Trastornos oculares: visión borrosa, visión doble.
- Trastornos del oído y del laberinto: zumbidos en los oídos.
- Trastornos vasculares: hipertensión (presión arterial elevada), vasculitis (inflamación de las paredes de los vasos).
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dificultad al respirar, silbidos al respirar (neumonitis). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
- Trastornos gastrointestinales: empeoramiento de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, estreñimiento, hinchazón de la lengua (glositis), inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis), problemas para tragar (alteración esofágica), dolor intenso

IF-2019-69085021-APN-DGA#ANMAT

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

Página 159 de 378

ROSANA LAURA KELMAN  
AFODERADA

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA



**ORIGINAL**

- en la parte alta del abdomen, náuseas, vómitos y pérdida de apetito (signos de pancreatitis). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacciones graves en la piel con erupción, enrojecimiento, ampollas en los labios, boca u ojos, descamación de la piel, acompañado de fatiga, náuseas, pérdida de apetito, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, tos o dolor en el cuerpo (síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico. Erupción generalizada (eczema), enrojecimiento (eritema y eritema multiforme), descamación de la piel (dermatitis exfoliativa), pérdida de cabello, alergia al sol (reacción de fotosensibilidad), aparición de moretones (púrpura), picor.
  - Trastornos renales y urinarios: anomalías del funcionamiento de los riñones que provocan hinchazón en los pies o en las piernas y disminución súbita de la cantidad de orina (insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, necrosis papilar renal), sangre en la orina (hematuria), espuma en la orina (síndrome nefrótico). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico.
- Casos aislados:
    - Trastornos hepatobiliares: anomalías en el funcionamiento del hígado que provocan coloración amarillenta en la piel y en los ojos, fiebre con dolor de la parte superior del abdomen y moretones (insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática).

*Efectos adversos relacionados a pridinol:*

- Gastrointestinales (frecuentes): náuseas y dolores abdominales, (raros): sequedad bucal, diarrea o vómitos.
- Dermatológicos (raros): disminución de la sudoración, calor y enrojecimiento cutáneo.
- Visuales (poco frecuentes): trastornos de la acomodación, aumento de la presión intraocular.
- Cardiovasculares (raros): trastornos cardíacos tales como taquicardia, arritmias y trastornos circulatorios.
- Urinarios (raros): trastornos miccionales (alteraciones al orinar).
- Neurológicos (frecuentes): cefaleas, mareos, hipersomnia (sueño excesivamente prolongado y profundo).
- Psiquiátricos (raros): excitación psicomotriz, depresión, agitación o ansiedad, alucinaciones (principalmente con sobredosis).
- Musculoesqueléticos (muy raros): debilidad muscular.

IF-2019-69085021-APN-DGA#ANMAT



**ORIGINAL**

- Inmunológicos (muy raros): reacciones alérgicas con síntomas cutáneos (eritema, prurito, hinchazón) o respiratorios.
- Otros: se han informado casos aislados de trastornos del habla, trastornos gustativos, parestesias, trastornos de coordinación, disquinesia (movimientos involuntarios anormales).

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115 - Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 o concurra al hospital más cercano.

#### **5.- CONSERVACIÓN DE METAFLEX® PLUS / METAFLEX® PLUS CB**

**Conservar a temperatura ambiente.**

**Variación admitida entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.**

**No retirar del envase hasta el momento de su uso.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

#### **6.- PRESENTACIÓN**

Metaflex® Plus: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos exclusivo presentaciones hospitalarias exclusivamente.

Metaflex® Plus CB: Envases conteniendo 10, 15 y 30 cápsulas blandas.

***"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".***



ORIGINAL

**Certificado N°: 44.331**

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

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

**QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.**

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

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

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-69085021-APN-DGA#ANMAT  
QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

Página 165 de 378  
ROSANA LAURA KELMAN  
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-68692413 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.11.08 13:10:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.11.08 13:10:52 -03:00