



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-95080732-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-95080732-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 SA, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada METAFLEX B12 / DICLOFENAC POTASICO – CIANOCOBALAMINA – BETAMETASONA; y HIDROXOCOBALAMINA – DICLOFENAC POTASICO – BETAMETASONA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DICLOFENAC POTASICO 50 mg – CIANOCOBALAMINA 5 mg – BETAMETASONA 300 mcg; e INYECTABLE / HIDROXOCOBALAMINA 10 mg – DICLOFENAC POTASICO 75 mg – BETAMETASONA FOSFATO SODICO 2 mg; aprobada por Certificado N° 47.344.

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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma QUIMICA MONTPELLIER SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada METAFLEX B12 / DICLOFENAC POTASICO – CIANOCOBALAMINA – BETAMETASONA; y HIDROXOCOBALAMINA – DICLOFENAC POTASICO – BETAMETASONA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DICLOFENAC POTASICO 50 mg – CIANOCOBALAMINA 5 mg – BETAMETASONA 300 mcg; e INYECTABLE / HIDROXOCOBALAMINA

10 mg – DICLOFENAC POTASICO 75 mg – BETAMETASONA FOSFATO SODICO 2 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-103802159-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-103076119-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.344, 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-2023-95080732-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.09.20 23:10:14 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.20 23:10:16 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

METAFLEX® B12

DICLOFENAC-BETAMETASONA-VITAMINA B12

Comprimidos recubiertos (diclofenac potásico 50 mg; betametasona 300 mcg;
cianocobalamina 5 mg), VÍA ORAL.

Inyectable (diclofenac potásico 75 mg; betametasona fosfato sódico 2 mg;
hidroxocobalamina 10 mg), INTRAMUSCULAR.

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar

METAFLEX® B12

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"

Comprimidos recubiertos:

Cada comprimido recubierto contiene: diclofenac potásico 50 mg; betametasona 300 mcg;
cianocobalamina 5 mg.

Excipientes: croscarmellosa sódica 10 mg, estearato de magnesio 3,7 mg, celulosa
microcristalina PH 102 160 mg, celulosa microcristalina PH 200 c.s.p 400 mg, Opadry II
White (YS-30-18056) 9,6 mg, rojo punzó 4R 64 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 1 mg,
sacarina sódica 20 mcg.

Inyectable:

Cada frasco ampolla liofilizado contiene: hidroxocobalamina 10 mg.

Excipientes: Manitol 114 mg, arginina monoclorhidrato 10 mg.

Cada ampolla solvente por 3 ml contiene: diclofenac potásico 75 mg; betametasona (como
betametasona fosfato sódico) 2 mg.

Excipientes: propilenglicol 600 mg, alcohol bencílico 84 mg, fosfato disódico anhidro 26,8
mg, fosfato monosódico anhidro 1,3 mg, agua para inyectable c.s.p. 3 mL.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAIRA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA

1.- ¿QUÉ ES METAFLEX® B12 Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Metaflex® B12 es un medicamento que contiene tres principios activos; diclofenac, el cual pertenece al grupo denominado "antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)"; betametasona, un corticoide e hidroxocobalamina/cianocobalamina, conocida como vitamina B12. Se utiliza para el tratamiento de afecciones dolorosas e inflamatorias de origen óseo (huesos), muscular, articular y neurítico (afección de los nervios).

2.- ANTES DE TOMAR/USAR METAFLEX® B12

No tome/use Metaflex® B12:

- Si es alérgico (hipersensible) a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Si ha tenido sangrado o perforación en el estómago o en el intestino.
- Si tiene alguna enfermedad grave en los riñones o en el hígado, porfiria hepática, trastornos hemorrágicos o insuficiencia cardíaca grave.
- Si se encuentra en el tercer trimestre del embarazo.
- Si tiene úlcera en el aparato digestivo.
- Si tiene tuberculosis.
- Si tiene alteraciones en las células de la sangre (llamadas discrasias sanguíneas).
- Si tiene alteraciones en la coagulación.
- Si tiene la presión arterial elevada.
- Si tiene alguna infección fúngica sistémica.
- Si tiene alteraciones cardíacas graves (por ej.: insuficiencia cardíaca descompensada).

Tenga especial cuidado con Metaflex® B12 y ante cualquier duda consulte a su médico:

- Si tiene o alguna vez ha tenido alteraciones musculares debido a los corticosteroides.
- Si suspende la medicación luego de un período prolongado, ya que puede provocar un cuadro de privación esteroide conocido como insuficiencia renal secundaria.
- Si tiene alguna infección, ya que los corticoides pueden enmascarar los signos de infección.
- Si tiene cataratas, aumento de la presión ocular o daño del nervio óptico.
- Si tiene alguna alteración en los riñones.
- Si tiene diabetes.
- Si tiene cirrosis hepática o hipotiroidismo no tratado.
- Si tiene visión borrosa u otras alteraciones visuales.
- Si tiene que aplicarse alguna vacuna.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
IF-2023-96466325-APN/DGA#ANMAT
ROSANA LAIRA KELMAN
APODERADA

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
M. GUADALUPE FERRER MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

- Si tiene colitis ulcerosa inespecífica (enfermedad inflamatoria del colon), con riesgo de perforación, infecciones, diverticulitis (inflamación de divertículos del colon), úlcera de estómago o intestino, deterioro de la funcionalidad de los riñones, aumento de la presión arterial (hipertensión), miastenia gravis (enfermedad que causa debilidad muscular).
- 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 elevadas 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 le indicó el tratamiento por más de 4 semanas, no debe tomar más de 100 mg al día. Asimismo, este tipo de medicamento puede producir retención de líquido, especialmente en pacientes con enfermedad del corazón y/o presión arterial elevada. Es muy importante tomar/usar la dosis eficaz más baja 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 a 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. Algunos medicamentos pueden influir sobre Metaflex® B12 o viceversa; en especial:

- Anticoagulantes orales y heparina (utilizados para evitar la coagulación de la sangre).
- Litio (utilizado para tratar trastornos psiquiátricos).
- Metotrexato (utilizado para tratar enfermedades reumatológicas).
- Diuréticos (utilizados para aumentar la excreción de orina).
- Ticlopidina (utilizada para evitar la coagulación de la sangre).
- Otros AINEs (antiinflamatorios no esteroideos de la misma familia del diclofenac).
- Digoxina y digitálicos (utilizados para tratar alteraciones del corazón).
- Ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Acetaminofeno (paracetamol; utilizado para tratar cuadros febriles).

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.
M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

- Insulina e hipoglucemiantes orales (utilizados para tratar la diabetes mellitus).
- Diuréticos ahorradores de potasio como amiloride y espironolactona (utilizados para aumentar la excreción de orina).
- Colchicina (utilizada para tratar la gota).
- Sales de oro (utilizadas para tratar enfermedades reumatológicas).
- Probenecid (utilizado para tratar la gota).
- Estrógenos (hormonas).
- Diuréticos eliminadores de potasio como la furosemida (utilizados para aumentar la excreción de orina).
- Somatotropina (hormona utilizada para tratar el déficit de crecimiento).
- Anfotericina B (utilizado para tratar infecciones por hongos).
- Salicilatos (medicamentos dentro de los cuales se encuentra la aspirina).

Otros: fenobarbital, fenitoína, rifampicina o efedrina.

Niños y adolescentes:

El médico deberá valorar los beneficios del tratamiento, especialmente en el tratamiento prolongado, ya que puede afectar el crecimiento y el desarrollo en niños y adolescentes.

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en período de lactancia; cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar/usar este medicamento.

Pacientes con problemas en los riñones:

Este medicamento se encuentra contraindicado en caso de insuficiencia renal.

Pacientes con problemas en el hígado:

Este medicamento se encuentra contraindicado en caso de insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario modificar la dosis.

QUIMICA MONTPPELLIER S. A.

ROSANA TAIRA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTPPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

Conducción y uso de máquinas:

Si se produjeran alteraciones visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otras alteraciones del sistema nervioso central, el paciente debe abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

3.- ¿CÓMO TOMAR/USAR METAFLEX® B12?

Siempre tome/use este medicamento exactamente como se describe en este prospecto o como su médico le haya indicado.

Los requerimientos de dosis son variables y deben individualizarse basándose en la enfermedad y a la respuesta del paciente.

Comprimidos: 1 comprimido cada 8-12 horas.

Ingerir los comprimidos con un poco de líquido, preferentemente después de las comidas.

Inyectable: Administrar 1-2 frascos ampolla por día, por vía intramuscular profunda.

Preparación del inyectable: incorporar el contenido de 1 ampolla en el frasco ampolla y agitar suavemente hasta su total disolución.

Inyectar de inmediato. Si no se usa la totalidad del preparado debe desecharse el sobrante.

Toma/uso de Metaflex® B12 con los alimentos y bebidas:

Los alimentos y/o bebidas no interfieren con este medicamento. Sin embargo, la ingesta de bebidas alcohólicas, junto con el uso de este medicamento, puede aumentar su toxicidad.

Si toma/usa más Metaflex® B12 del que debiera:

Consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente.

Si olvidó tomar/usar Metaflex® B12:

Si olvidó tomar/usar una dosis, hágalo tan pronto como lo recuerde. No obstante, si se encuentra próximo a la siguiente toma, omita la dosis olvidada y continúe con el esquema habitual.

Si deja de tomar/usar Metaflex® B12:

No suspenda el tratamiento antes de lo indicado por su médico; dado que si no se realiza el tratamiento correcto, los síntomas pueden volver a aparecer.

No se deberá suspender el tratamiento de forma brusca.

La reducción de la dosis y la suspensión del tratamiento, siempre que sea posible, se deben realizar progresivamente.

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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

NOSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Metaflex® B12 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes eventos adversos han sido reportados durante el tratamiento con los componentes del producto, sin implicar esto que todos ellos estén relacionados causalmente con el mismo.

Diclofenac:

- Gastrointestinales: dolor de estómago, náuseas, vómito, diarrea; raramente sangrados, úlcera.
- Sobre el sistema nervioso: dolor de cabeza, mareo o vértigo; raramente: somnolencia.
- Dermatológicos: erupción en la piel, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (pertenecen a cuadros de alteraciones graves de la piel).
- Hepáticos: trastornos de la función hepática.

Betametasona:

- Trastornos de líquidos y electrolitos: retención de sodio, pérdida de potasio, retención de líquido, aumento de la presión arterial.
- Osteomusculares: debilidad muscular, pérdida de masa muscular, osteoporosis, fracturas vertebrales, necrosis aséptica de las cabezas femorales y humerales (ruptura de los huesos que no es mediada de traumatismo), ruptura de tendones.
- Gastrointestinales: úlceras en el aparato digestivo con posibilidad de perforación y sangrados, pancreatitis, distensión abdominal.
- Dermatológicas: disminución de la cicatrización de heridas, piel frágil, moretones y erupción en la cara, aumento de la sudoración, reacciones deprimidas a las pruebas cutáneas, reacciones alérgicas a nivel de la piel como dermatitis alérgica, urticaria, y edemas.
- Neurológicas: convulsiones, aumento de la presión intracraneal.
- Endócrinas: irregularidades menstruales, desarrollo de estado cushingoide (conjunto de alteraciones características que sufren los pacientes que realizan tratamientos prolongados con corticoides), alteración del crecimiento intrauterino fetal o de la niñez, reducción de la tolerancia a los hidratos de carbono, aumento de las necesidades de insulina o de medicamentos hipoglucémicos orales en pacientes diabéticos.
- Oftálmicas: cataratas, aumento de la presión ocular.
- Metabólicas: aumento de la degradación de las proteínas del cuerpo.
- Psiquiátricas: cambios de humor, depresión, cambios en la personalidad, irritabilidad, insomnio.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

Hidroxocobalamina:

Han ocurrido casos excepcionales de reacciones alérgicas luego de la administración inyectable.

- Reacciones locales por inyecciones intramusculares: la administración intramuscular de medicamentos puede ocasionar alteraciones en el sitio de aplicación, las cuales pueden estar relacionadas con la medicación empleada, la técnica de aplicación y/o factores individuales del paciente. Se han descrito efectos indeseables locales en el sitio de aplicación, tales como dolor post inyección, induración y excepcionalmente infección del sitio de inyección. Si nota enrojecimiento, endurecimiento o dolor en la zona de aplicación, consulte inmediatamente con su médico.

Información adicional NO APLICAR POR VÍA ENDOVENOSA

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o 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

5.- CONSERVACIÓN DE METAFLEX® B12

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente

Variación admitida entre 15 y 30°C.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

6.- PRESENTACIONES

Metaflex® B12 inyectable: envases conteniendo 3 frasco-ampollas y 3 ampollas de disolvente; 6 frasco-ampollas y 6 ampollas de disolvente; 100 frasco-ampollas y 100 ampollas de disolvente; 500 frasco-ampollas y 500 ampollas de disolvente; siendo las dos últimas exclusivas para hospitales.

Metaflex® B12 comprimidos recubiertos: envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos exclusivos hospitalarios.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

"Ante cualquier problema con el medicamento o reacción no deseada el paciente puede llenar el formulario 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".

Certificado N°: 47.344

Fecha de última revisión:

QUÍMICA MONTPPELLIER S.A.

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

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

QUIMICA MONTPPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTPPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-95080732 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.09.04 00:17:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.04 00:17:19 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

METAFLEX® B12

DICLOFENAC-BETAMETASONA-VITAMINA B12

Comprimidos recubiertos (diclofenac potásico 50 mg; betametasona 300 mcg;
cianocobalamina 5 mg), VÍA ORAL.

Inyectable (diclofenac potásico 75 mg; betametasona fosfato sódico 2 mg;
hidroxocobalamina 10 mg), INTRAMUSCULAR.

Industria Argentina

Venta bajo receta

Comprimidos recubiertos:

Cada comprimido recubierto contiene: diclofenac potásico 50 mg; betametasona 300 mcg;
cianocobalamina 5 mg.

Excipientes: croscarmellosa sódica 10 mg, estearato de magnesio 3,7 mg, celulosa
microcristalina PH 102 160 mg, celulosa microcristalina PH 200 c.s.p 400 mg, Opadry II
White (YS-30-18056) 9,6 mg, rojo punzó 4R 64 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 1 mg,
sacarina sódica 20 mcg.

Inyectable:

Cada frasco ampolla liofilizado contiene: hidroxocobalamina 10 mg.

Excipientes: Manitol 114 mg, arginina monoclorhidrato 10 mg.

Cada ampolla solvente por 3 ml contiene: diclofenac potásico 75 mg; betametasona (como
betametasona fosfato sódico) 2 mg.

Excipientes: propilenglicol 600 mg, alcohol bencílico 84 mg, fosfato disódico anhidro 26,8
mg, fosfato monosódico anhidro 1,3 mg, agua para inyectable c.s.p. 3 mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio. Analgésico (M01BA).

INDICACIONES

Afecciones dolorosas e inflamatorias de origen osteoarticular, miálgico y neurítico.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica:

- Diclofenac, como sal de potasio, es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido
fenilacético, del grupo de los ácidos arilcarboxílicos. Presenta actividad antiinflamatoria,

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

ROSANA LAZZARI
APROBADA

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

analgésica y antipirética, derivadas de su acción inhibidora sobre la biosíntesis de las prostaglandinas. Posee también actividad inhibidora sobre la agregación plaquetaria.

- Betametasona es un antiinflamatorio esteroideo (glucocorticoide). Los glucocorticoides fisiológicos (cortisona e hidrocortisona) son hormonas metabólicas esenciales. Los corticoides sintéticos, incluyendo la betametasona, son utilizados principalmente por su efecto antiinflamatorio. A dosis altas, disminuye la respuesta inmunitaria; su efecto metabólico y de retención de sodio es menor que el de la hidrocortisona.
- La vitamina B12 (cianocobalamina para la forma oral e hidroxocobalamina para la inyectable) es un factor hematopoiético que juega un rol esencial en la síntesis del ADN.

Es por lo tanto indispensable para todos los tejidos en tasa de multiplicación celular elevada (tejidos hematopoiéticos, intestino delgado, útero, etc.). La carencia de vitamina B12 puede acompañarse de desmielinización. Se la emplea para propósitos analgésicos.

Farmacocinética:

- Diclofenac: las concentraciones plasmáticas por vía oral progresan proporcionalmente a las dosis en el rango de 25 a 150 mg. En administración I.M., el AUC de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo duplica las obtenidas después de una dosis oral equivalente. Los parámetros farmacocinéticos no son modificados con la edad.

El diclofenac es rápida y totalmente absorbido, alcanzando alrededor de 2 horas después de la administración de 50 mg una concentración plasmática máxima de 1,5 mg/l. Las dosis repetidas no conducen a la acumulación de diclofenac en el plasma.

La ligadura a las proteínas plasmáticas es del 99,7%.

La biotransformación del diclofenac implica la glucuronidación parcial de la molécula intacta, pero sobre todo la hidroxilación única y múltiple, que da lugar a varios metabolitos fenólicos. Una gran proporción de ellos se convierten en conjugados glucurónicos.

Alrededor del 60% de la dosis administrada se excreta en la orina en forma de metabolitos mediante alguno de estos dos procesos; como sustancia inalterada se excreta menos del 1%. El resto de la dosis se elimina como metabolitos fecales a través de la bilis.

Alrededor del 90% de una dosis oral es excretado en las primeras 96 horas después de su administración. La vida media de eliminación del medicamento inmodificado es de 1 a 2 horas y el clearance plasmático de 263 ml/min.

QUIMICA MONTPELLIER S.A. 2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

ROSANA LAURA KELMAN

M. GUADALUPE ARCOYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

- **Betametasona:** en su forma oral, es absorbida normalmente a nivel del tracto digestivo. La ligadura proteica es del orden del 60%. La absorción parenteral de la forma inyectable (fosfato sódico) es muy rápida. Sólo la fracción no ligada a las proteínas plasmáticas posee actividad farmacológica.
- La betametasona es metabolizada por el hígado y eliminada por el riñón. La vida media plasmática de la BETAMETASONA es del orden de las 5 horas, y su vida media biológica de 36 a 54 horas.
- **Vitamina B12:** la absorción de la vitamina B12 tiene lugar a nivel del íleon terminal después de un ciclo enterohepático. La absorción oral no es eficaz a menos que exista una secreción normal de factor intrínseco gástrico y en ausencia de lesiones digestivas. La excreción se hace casi exclusivamente por la bilis, a bajas dosis, y por la orina a dosis altas.
El máximo de la vitaminemia es alcanzado después de alrededor de 8 horas en caso de ingestión, y después de 1 hora después de la inyección.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se ajustará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente.

Como posología media de orientación se aconseja:

- **Vía oral:** 1 comprimido cada 8-12 horas.
Ingerir los comprimidos con un poco de líquido, preferentemente después de las comidas.
- **Inyectable:** 1-2 frascos ampolla por día por vía intramuscular profunda.
Preparación del inyectable: incorporar el contenido de 1 ampolla en el frasco ampolla y agitar suavemente hasta su total disolución.
Inyectar de inmediato. Si no se usa la totalidad del preparado debe desecharse el sobrante.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Ulcera péptica.
- Hemorragia digestiva.
- Insuficiencia hepática y/o renal severa.
- Trastornos de la coagulación.
- Discrasias sanguíneas.
- Tuberculosis activa.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

EDGAWANMOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Hipertensión arterial severa.
- Último trimestre del embarazo.
-
- Infecciones fungales sistémicas.

ADVERTENCIAS

- Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares: los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada requieren un seguimiento y asesoramiento adecuados, ya que se han notificado casos de retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs. Los datos de ensayos clínicos y epidemiológicos apuntan consistentemente a un mayor riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) asociado con el uso de diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg al día) y con el uso a largo plazo. Los pacientes con hipertensión de difícil control, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo deben ser tratados con diclofenac después de una cuidadosa consideración. Los pacientes con factores de riesgo significativos (por ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) de eventos cardiovasculares solo deben ser tratados con diclofenac después de una evaluación cuidadosa.

Debido a que los riesgos cardiovasculares del diclofenac pueden aumentar con la dosis y la duración del uso, se debe usar la dosis diaria efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Se deben realizar evaluaciones periódicas para determinar si el paciente aún requiere alivio de los síntomas y si está respondiendo a la terapia.

- La interrupción brusca de toda corticoterapia puede inducir una insuficiencia suprarrenal secundaria, la cual podrá evitarse con la reducción gradual del corticoide. Este estado de insuficiencia parcial puede persistir durante meses luego de la interrupción del tratamiento, por tal motivo ante cualquier situación de stress que ocurra en el transcurso de este período deberá reinstituirse la terapia glucocorticoidea. Si el hecho aconteciera mientras el paciente está recibiendo corticoterapia, deberá incrementarse la dosis del corticoide.

En caso de ser necesario se agregarán mineralocorticoides o se incrementará el consumo de sal.

- Los corticoides pueden enmascarar signos de infección e incluso pueden aparecer sobreinfecciones durante su utilización.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
IF-2023-96466325-APN-DGAT#ANMAT S. A.

ROSANA LAIRA KELMAN
APROBADA

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

- El uso prolongado de los corticoides puede producir cataratas subcapsulares posteriores, glaucoma, daño del nervio óptico, e incrementar la posibilidad de infecciones oculares virósicas o micóticas secundarias.
- Las vacunas a virus atenuados no deben administrarse a personas con respuesta inmunitaria alterada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida.
- Disturbios visuales: se ha informado alteraciones visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, se debe considerar la remisión del paciente a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas que incluyen cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés).

PRECAUCIONES

- En presencia de insuficiencia renal, la vida media de la betametasona se prolonga y por consiguiente la probabilidad de efectos adversos.
- Los glucocorticoides pueden agravar el curso de la diabetes mellitus (obligando a incrementar las dosis de insulina), o precipitar las manifestaciones de una diabetes latente.
- Luego del tratamiento prolongado con corticoides, la suspensión de los mismos puede provocar un síndrome de privación esteroide, consistente en fiebre, mialgias, artralgias, náuseas, astenia y depresión. Esto incluso puede ocurrir en pacientes aún sin evidencia de insuficiencia adrenal.
- Los efectos de los corticoesteroides están incrementados en la cirrosis hepática y en el hipotiroidismo no tratado.
- Los corticoides deberán utilizarse con precaución en la colitis ulcerosa inespecífica, con riesgo de perforación y en otras infecciones piógenas, diverticulitis, úlcera péptica, insuficiencia renal, hipertensión, miastenia gravis.
- En tratamientos prolongados realizar controles hemáticos, hepáticos y renales periódicos.
- Los pacientes que experimenten vértigos u otros trastornos nerviosos centrales no deben conducir automóviles, manejar maquinarias y evitar situaciones de alerta.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Del diclofenac, con:

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAIRA KELMAN
APODERADA

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

M. CHADLURE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

- Anticoagulantes orales y heparina: el riesgo de hemorragia se incrementa por inhibición de la función plaquetaria e irritación de la mucosa digestiva. Si la asociación fuese necesaria, controlar la protrombinemia.
- Litio: puede aumentar sus niveles sanguíneos, y por ende, su toxicidad.
- Metotrexato: puede incrementar su toxicidad sanguínea.
- Diuréticos: puede reducir su acción diurética y antihipertensiva; también puede aumentar el peligro de insuficiencia renal secundaria por bloqueo de la síntesis de prostaglandinas renales.
- Ticlopidina: puede acrecentar su efecto antiplaquetario. Controlar tiempo de sangría.
- Otros AINEs: se eleva el riesgo de ulceración y hemorragias.
- Digoxina: puede aumentar su nivel sanguíneo, pero no se han informado signos de sobredosificación.
- Ácido acetilsalicílico: se reduce la biodisponibilidad de ambas drogas.
- Acetaminofeno: el uso simultáneo prolongado acrecienta el riesgo de efectos renales indeseables.
- Insulina e hipoglucemiantes orales: pueden aumentar los efectos hipoglucemiantes; sin embargo, en ocasiones se informó disminución de la actividad hipoglucemiante.
- Diuréticos ahorradores de potasio: se acrecienta el riesgo de hiperkalemia.
- Colchicina: aumenta el riesgo de hemorragias.
- Sales de oro: aumenta el riesgo de toxicidad renal.
- Probenecid: aumenta su concentración sanguínea.
- Estrógenos: posible aumento de la actividad corticosteroidea.

De la betametasona, con:

- Diuréticos ahorradores de potasio: aumento de la hipokalemia.
- Digitálicos: aumento de la toxicidad digitálica por la hipokalemia.
- Anticoagulantes orales: aumento o disminución de los efectos anticoagulantes.
- Somatotropina: los corticosteroides pueden inhibir la respuesta a la hormona.
- El uso concomitante de fenobarbital, fenitoína, rifampicina o efedrina puede acentuar el metabolismo de corticoesteroides reduciendo sus efectos terapéuticos.
- Estrógenos: pueden incrementar los efectos de los corticoesteroides.
- Anfotericina B: el uso de corticoides puede fomentar la depleción de potasio causada por la anfotericina B.
- Los efectos combinados de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o alcohol con corticoides pueden aumentar la incidencia o incrementar la gravedad de úlceras gástricas.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

- Salicilatos: los corticoides pueden reducir las concentraciones sanguíneas de los mismos. El ácido acetilsalicílico debe usarse con cautela en conjunción con corticoesteroides en casos de hipoprotrombinemia.
- Diabetes: cuando se administran corticoesteroides a pacientes diabéticos puede requerirse un ajuste del fármaco antidiabético.
- Se espera que el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A, incluidos los productos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos adversos sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente el embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis con el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1% a aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. La administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en animales provocó un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación y la letalidad embriofetal. Además, se ha informado una mayor incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período de organogénesis. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe tomar diclofenac a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza diclofenac en una mujer que intenta concebir, o durante el primer o segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más corto posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a: toxicidad cardiopulmonar (cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar); disfunción renal (en la madre y en el recién nacido), que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidramnios; al final del embarazo a: posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas; inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.

Como resultado, el diclofenac está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAIRA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

M. GUADALUPE NAROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Lactancia: al igual que otros AINEs, el diclofenac pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Por tanto, no se debe administrar diclofenac durante la lactancia para evitar efectos secundarios en el lactante.

Fertilidad: al igual que con otros AINEs, el uso de diclofenac puede afectar la fertilidad femenina y, por lo tanto, no se recomienda en mujeres que intentan concebir.

Se debe considerar la suspensión del diclofenac en mujeres que tienen dificultad para concebir o que se someten a pruebas de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: si se producen alteraciones visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otras alteraciones del sistema nervioso central, el paciente debe abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Diclofenac:

- Gastrointestinales (ocasionalmente): dolor epigástrico, náuseas, vómito, diarrea; (raramente): hemorragia, úlcera péptica; (en casos aislados): úlcera péptica con perforación, colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de colitis ulcerativa.
- Sobre el sistema nervioso central (en ocasiones): cefaleas, mareo o vértigo; (raramente): somnolencia; (en casos aislados): trastornos de la sensibilidad o de la visión como visión borrosa, diplopía, tinnitus, insomnio, irritabilidad, convulsiones.
- Dermatológicos (ocasionalmente): rash o erupción cutánea; (raramente): urticaria; (en casos aislados): erupciones vesiculares, eczema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, caída del cabello, reacciones de fotosensibilidad.
- Renales (en casos aislados): insuficiencia renal aguda, hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico.
- Hepáticos (raras veces): trastornos de la función hepática, inclusive hepatitis con o sin ictericia; (en casos aislados): hepatitis fulminante.
- Hemáticos: (en casos aislados): trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica.
- Otros (raras veces): edemas, reacciones de hipersensibilidad como broncospasmos, reacciones sistémicas, anafilácticas/ anafilactoides, inclusive hipotensión.

Betametasona:

- Trastornos de líquidos y electrolitos: retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipocalémica, retención de líquidos, insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes sensibles, hipertensión.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAIRA KELMAN
APODERADA

IP-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

- Osteomusculares: debilidad muscular, miopatía corticosteroide, pérdida de masa muscular, progresión de síntomas miasténicos en la miastenia grave, osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, necrosis aséptica de las cabezas femorales y humerales, fractura patológica de los huesos largos, ruptura de tendones.
- Gastrointestinales: úlceras pépticas con posibilidad de perforación subsiguiente y hemorragia, pancreatitis, distensión abdominal, esofagitis ulcerante.
- Dermatológicas: disminución de la cicatrización de heridas, atrofia cutánea, piel frágil fina, petequias y equimosis, eritema facial, aumento de la sudoración, reacciones deprimidas a las pruebas cutáneas, reacciones como dermatitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico.
- Neurológicas: convulsiones, aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral), usualmente después del tratamiento, vértigo, cefalea.
- Endócrinas: irregularidades menstruales, desarrollo de estado cushingoide, depresión del crecimiento intrauterino fetal o de la niñez, falta de respuesta corticosuprarrenal y pituitaria secundaria, particularmente en épocas de estrés, como en casos de traumatismos, cirugía o enfermedad, reducción de la tolerancia a los carbohidratos, manifestaciones de diabetes mellitus latente, aumento de las necesidades de insulina o de agentes hipoglucémicos orales en pacientes diabéticos.
- Oftálmicas: cataratas subcapsulares posteriores, aumento de la presión intraocular, glaucoma, exoftalmo.
- Metabólicas: equilibrio nitrogenado negativo debido a catabolismo proteico.
- Psiquiátricas: euforia, cambios de humor, depresión severa a manifestaciones francamente psicóticas, cambios en la personalidad, hiperirritabilidad, insomnio.
- Otras: reacciones anafilactoides o de hipersensibilidad, así como reacciones hipotensivas o similares al shock.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis aguda con glucocorticoides difícilmente da lugar a una situación potencialmente fatal.

Excepto a las posologías más extremas, es improbable que unos pocos días de administración excesiva de glucocorticoides causen resultados lesivos si no existen contraindicaciones específicas como en el caso de pacientes con diabetes mellitus, glaucoma o úlcera péptica activa o en pacientes que estén recibiendo digital, anticoagulantes de tipo cumarina o diuréticos expoliadores de potasio.

El tratamiento en caso de sobredosis aguda se hará en base a la inducción de la emésis y/o con lavado gástrico. Se deberán tratar a su vez las complicaciones metabólicas de los

glucocorticoides o los efectos lesivos de las enfermedades concomitantes, o las que sean resultado de interacciones farmacológicas.

Con respecto al diclofenac, en caso de sobredosis aguda pueden observarse los síntomas siguientes: cefalea, agitación motora, calambres, irritabilidad, ataxia, vértigos y convulsiones. Pueden a su vez aparecer epigastralgia, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, úlcera gastroduodenal, trastornos de la función hepática y oliguria.

El tratamiento es fundamentalmente sintomático y de soporte. El lavado gástrico y la administración de 50 - 100 g de carbón activado son de utilidad sobre todo en las primeras horas post-ingestión. Los tratamientos específicos (diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión) para la eliminación de los AINEs carecen probablemente de sentido a causa de su elevada tasa de fijación proteica y metabolismo extensivo.

Raramente se han descrito episodios de toxicidad aguda y/o muerte tras la sobredosificación con corticoides.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o 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

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Comprimidos: envase conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Envase hospitalario conteniendo: 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Inyectable: envases conteniendo 3 frascos ampollas/3 ampollas de disolvente y 6 frascos ampollas/6 ampollas de disolvente.

Envase hospitalario conteniendo 100 frascos ampollas/100 ampollas de disolvente y 500 frascos ampollas/500 ampollas de disolvente.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente.

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.

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CODIRECTORA GENERAL

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT

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

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

Número de certificado: 47.344

Fecha de última revisión:

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE AROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2023-96466325-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-95080732 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.09.05 09:46:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.05 09:46:23 -03:00