



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-46069246-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-46069246-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PARACETAMOL FORTE RAFFO / PARACETAMOL – DICLOFENAC POTASICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PARACETAMOL 500 mg – DICLOFENAC POTASICO 50 mg; aprobado por Certificado N° 40.358.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PARACETAMOL FORTE RAFFO / PARACETAMOL – DICLOFENAC POTASICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PARACETAMOL 500 mg – DICLOFENAC POTASICO 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-57342568-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-57342683-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.358, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-46069246-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.06.14 15:14:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.14 15:14:55 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

PARACETAMOL FORTE RAFFO **PARACETAMOL 500 mg + DICLOFENAC POTÁSICO 50 mg** **Comprimidos recubiertos – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto, contiene:

Paracetamol	500,00 mg
Diclofenac potásico	50,00 mg
Croscarmelosa sódica	42,87 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,79 mg
Celulosa microcristalina pH 200	31,92 mg
Povidona K30	5,42 mg
Óxido de hierro amarillo	0,50 mg
Estearato de magnesio	7,00 mg
Opadry II W30-18037	21,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antipirético, antiinflamatorio.

Código ATC: N02BE51

INDICACIONES

Diclofenac/paracetamol está indicado en pacientes adultos y niños de 14 años y más, para el tratamiento de:

- Artritis reumatoide
- Osteoartrosis
- Lumbalgia
- Ataques de migraña y cefalea
- Trastornos musculoesqueléticos agudos y traumatismos como periartrosis (especialmente hombro congelado), tendinitis, tenosinovitis, bursitis, esguinces, distensiones y dislocaciones; alivio del dolor en fracturas
- Espondiloartritis anquilosante
- Gota aguda

- Control del dolor y la inflamación en cirugía ortopédica, dental y otras cirugías menores.
- Artropatía por pirofosfato y trastornos asociados
- Neuralgia
- Dolor de muelas
- Dolor de garganta
- Dolores menstruales

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción analgésico de paracetamol no se ha determinado completamente. Paracetamol puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) y, en menor medida, mediante una acción periférica al bloquear la generación de impulsos de dolor.

La acción periférica también puede deberse a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor a la estimulación mecánica o química.

Paracetamol probablemente produce antipirexia al actuar centralmente sobre el centro hipotalámico de regulación del calor para producir vasodilatación periférica, lo que resulta en un aumento del flujo sanguíneo a través de la piel, sudoración y pérdida de calor. La acción central probablemente implica la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

Diclofenac potásico es un compuesto no esteroideo con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas pronunciadas y clínicamente demostrables. Diclofenac es un potente inhibidor de la biosíntesis de prostaglandinas y un modulador de la liberación y absorción de ácido araquidónico.

Diclofenac potásico tiene un inicio de acción rápido y, por tanto, es adecuado para el tratamiento de episodios agudos de dolor e inflamación. En los ataques de migraña, se ha demostrado que diclofenac potásico es eficaz para aliviar el dolor de cabeza y mejorar los síntomas acompañantes de náuseas.

In vitro, diclofenac no suprime la biosíntesis de proteoglicanos en el cartílago en concentraciones equivalentes a las alcanzadas en los seres humanos.

Farmacocinética

Absorción:

Paracetamol se absorbe rápida y casi por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración en plasma alcanza un pico en 30 a 60 minutos y la vida media plasmática es de 1 a 4 horas después de las dosis terapéuticas.

Diclofenac se absorbe rápida y completamente en los comprimidos recubiertos. La ingesta de alimentos no afecta la absorción.

La concentración plasmática máxima después de un comprimido recubierto de 50 mg fue de 3,9 $\mu\text{mol/l}$ después de 20 a 60 minutos.

Las concentraciones plasmáticas muestran una relación lineal con el tamaño de la dosis.

Diclofenac sufre metabolismo de primer paso y se metaboliza ampliamente.

Distribución:

Paracetamol se distribuye de manera relativamente uniforme en la mayoría de los fluidos corporales. La unión del fármaco a las proteínas plasmáticas es variable; Se puede unir del 20 al 30% en las concentraciones encontradas durante la intoxicación aguda.

Diclofenac se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (99,7%), principalmente a la albúmina (99,4%).

Se detectó diclofenac en una concentración baja (100 ng/ml) en la leche materna de una madre lactante. La cantidad estimada que ingiere un lactante que consume leche materna equivale a una dosis de 0,03 mg/kg/día.

Biotransformación:

La biotransformación de diclofenac implica en parte la glucuronidación de la molécula intacta pero principalmente la hidroxilación única y múltiple seguida de glucuronidación.

Eliminación:

Después de dosis terapéuticas, entre el 90 y el 100 % de paracetamol se puede recuperar en la orina durante el primer día. Sin embargo, prácticamente nada de paracetamol se excreta sin cambios y la mayor parte se excreta después de la conjugación hepática.

El aclaramiento sistémico total de diclofenac en plasma es de 263 ± 56 ml/min (media \pm DE). La vida media terminal en plasma es de 1 a 2 horas.

La administración oral repetida de diclofenac potásico durante 8 días en dosis diarias de 50 mg tres veces al día no produce acumulación de diclofenac en el plasma.

Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta por la orina en forma de metabolitos y menos del 1% como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis en las heces.

Farmacocinética en poblaciones especiales

La edad del paciente no influye en la absorción, metabolismo o excreción de diclofenac.

En pacientes que padecen insuficiencia renal, no se puede deducir ninguna acumulación del principio activo inalterado a partir de la cinética de dosis única cuando se aplica la pauta posológica habitual. Con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min, los niveles plasmáticos teóricos de metabolitos en estado estacionario son aproximadamente cuatro veces más altos que en sujetos normales. Sin embargo, los metabolitos finalmente se eliminan a través de la bilis.

En presencia de insuficiencia hepática (hepatitis crónica, cirrosis no descompensada), la cinética y el metabolismo son los mismos que en pacientes sin enfermedad hepática.

Datos de seguridad preclínica

No hay datos disponibles de seguridad preclínica de la combinación.

No se encuentran disponibles estudios convencionales que utilicen los estándares actualmente aceptados para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo de paracetamol.

En las secciones posteriores de este prospecto se incluye información relevante sobre la seguridad preclínica de diclofenac potásico.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Adultos:

1 comprimido recubierto cada 8 a 12 horas, según criterio del médico tratante.

Posología en poblaciones especiales

Niños y adolescentes:

Para niños mayores de 14 años, la dosis diaria recomendada es de 1 comprimido cada 8 a 12 horas.

Debido a la dosis de ambos compuestos no se recomienda su uso en niños ni adolescentes menores de 14 años.

Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años):

Aunque la farmacocinética de diclofenac potásico no se altera en ningún grado clínicamente relevante en pacientes de edad avanzada, los AINEs deben usarse con especial precaución en pacientes que generalmente son más propensos a reacciones adversas. En particular, se recomienda utilizar la dosis eficaz más baja en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal y se debe controlar periódicamente al paciente para detectar hemorragias gastrointestinales durante el tratamiento con AINEs.

Pacientes con factores de riesgo cardiovasculares:

Diclofenac está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva establecida (NYHA II-IV), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA-I) o factores de riesgo importantes de enfermedad cardiovascular deben ser tratados con diclofenac sólo después de una cuidadosa consideración. Dado que los riesgos cardiovasculares con diclofenac pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y durante el menor tiempo posible.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

Diclofenac está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, no se puede hacer ninguna

recomendación de ajuste de dosis. Se recomienda precaución al administrar diclofenac a los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido preferentemente antes o después de las comidas. No deben dividirse ni masticarse.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a diclofenac, a paracetamol o a cualquiera de los componentes del comprimido.
- Úlcera /hemorragia/perforación gastrointestinal activa
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con AINEs
- Tercer trimestre del embarazo
- Pacientes con insuficiencia hepática grave
- Pacientes con insuficiencia renal grave
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Al igual que otros AINEs, diclofenac está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs pueda desencadenar asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda (es decir, reacciones de reactividad cruzada inducidas por AINEs).

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 debe evitar la administración concomitante de otros productos que contengan paracetamol mientras toma este medicamento. El uso concomitante con otros productos que contengan paracetamol puede provocar una sobredosis.

Se ha de tener precaución con los ancianos debido a sus condiciones médicas. En particular, 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. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenac.

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

Los pacientes a los que se les haya diagnosticado insuficiencia hepática o renal deben consultar a un médico antes de tomar este medicamento.

Los riesgos de sobredosis son mayores en personas con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica.

No deben tomarse dosis superiores a las indicadas en “posología”. Si el paciente no mejora, debe consultar con el médico. Hable con su médico de inmediato si toma demasiado de este medicamento, incluso si se siente bien. Esto se debe a que demasiado paracetamol puede causar daño hepático grave y retardado.

Riesgos gastrointestinales

Durante el tratamiento con AINEs, entre los que se encuentra el diclofenac, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. En general, las consecuencias son más graves en los ancianos. Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con diclofenac, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Al igual que los demás AINEs, diclofenac, se ha de tener precaución cuando se prescriba diclofenac en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación.

En los ancianos aumenta la frecuencia de reacciones adversas de los AINEs en especial hemorragias gastrointestinales y perforación, que pueden terminar en muerte.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complica con hemorragia o perforación, y en ancianos, el tratamiento debe iniciarse y mantenerse con la dosis eficaz más baja.

Se debe considerar la terapia combinada con agentes protectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) para estos pacientes, y también para aquellos que requieran el uso concomitante de medicamentos que contengan dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS)/aspirina u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, en particular los de edad avanzada, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal).

Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoides sistémicos, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o agentes antiplaquetarios como la aspirina.

Se debe ejercer una estrecha vigilancia médica y precaución en pacientes con colitis ulcerosa o con enfermedad de Crohn, ya que estas afecciones pueden exacerbarse.

Los AINE, incluyendo diclofenac, pueden estar asociados con un mayor riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una estrecha vigilancia médica y precaución al utilizar diclofenac después de una cirugía gastrointestinal.

Riesgos de reacciones hepáticas

Se requiere una estrecha vigilancia médica cuando se prescribe diclofenac y/o paracetamol a pacientes con insuficiencia hepática, ya que su condición puede empeorar.

Al igual que con otros AINEs, incluyendo diclofenac, pueden aumentar los valores de una o más enzimas hepáticas. Durante el tratamiento prolongado con diclofenac, está indicado como medida de precaución una monitorización periódica de la función hepática.

Si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o si se producen otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea), se debe suspender el tratamiento con diclofenac.

Puede ocurrir hepatitis con el uso de diclofenac sin síntomas prodrómicos.

Se requiere precaución al utilizar diclofenac en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar un ataque.

Se han notificado casos de disfunción/insuficiencia hepática en pacientes que tomaron paracetamol y tenían niveles reducidos de glutatión, como aquellos que están gravemente desnutridos, anoréxicos, con un índice de masa corporal bajo, deshidratados, consumidores crónicos de alcohol o con sepsis. En pacientes con estados de depleción de glutatión, el uso de paracetamol puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica.

Efectos renales

Como se ha informado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs, incluyendo diclofenac, se requiere especial precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal, antecedentes de hipertensión, ancianos, pacientes que reciben tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal y en aquellos pacientes con una depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, p. antes o después de una cirugía mayor. Se recomienda controlar la función renal como medida de precaución cuando se utiliza diclofenac en tales casos. La interrupción del tratamiento suele ir seguida de la recuperación al estado previo al tratamiento.

Efectos cutáneos

Muy raramente se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs, incluyendo diclofenac. Los pacientes parecen tener el mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con diclofenac ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

LES y enfermedad mixta del tejido conectivo

En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y trastornos mixtos del tejido conectivo puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica.

Riesgos cardiovasculares o cerebrovasculares

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA-1) y factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) sólo deben ser tratados con diclofenac después de una cuidadosa consideración. Como los riesgos cardiovasculares de diclofenac pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se debe utilizar la duración más corta posible y la dosis diaria efectiva más baja. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento.

Se requiere una monitorización y asesoramiento adecuados en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada (NYHA-1), ya que se ha informado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE, incluyendo diclofenac.

Los datos de ensayos clínicos y epidemiológicos apuntan consistentemente hacia un mayor riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) asociados con el uso de diclofenac, particularmente en dosis altas (150 mg al día) y en tratamientos a largo plazo.

Los pacientes deben permanecer alerta ante los signos y síntomas de eventos arteriotromboticos graves, p. dolor en el pecho, dificultad para respirar, debilidad, dificultad para hablar) que pueden ocurrir sin previo aviso. Se debe indicar a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente en caso de tal evento.

Efectos hematológicos

El uso de diclofenac o se recomienda sólo para tratamientos a corto plazo.

Durante el tratamiento prolongado con diclofenac, al igual que con otros AINEs, se recomienda realizar hemogramas de control.

Diclofenac puede inhibir de forma reversible la agregación plaquetaria. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes con defectos de la hemostasia, diátesis hemorrágica o anomalías hematológicas.

Asma preexistente

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidos a síntomas similares a la rinitis alérgica), son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por AINEs como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésicos/asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por lo 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.

Al igual que otros fármacos que inhiben la actividad de la prostaglandina sintetasa, diclofenac y otros AINEs pueden precipitar el broncoespasmo si se administran a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma bronquial.

Fertilidad femenina

El uso de diclofenac puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En mujeres que puedan tener dificultades para concebir o que estén siendo sometidas a una investigación por infertilidad, se debe considerar la retirada de diclofenac.

Excipientes

Este medicamento contiene 0,150 mmol (5,85 mg) de potasio por comprimido de 50 mg. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con función renal reducida o pacientes con dieta controlada.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

PRECAUCIONES

Se debe administrar el diclofenac/paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal grave (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).

En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

Si el dolor se mantiene durante más de 10 días la fiebre durante más de 3 días, o bien el dolor o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

Flucloxacilina

Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al mayor riesgo de acidosis metabólica con brecha aniónica alta (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que usan dosis máximas diarias de paracetamol.

Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

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. Asimismo, y teniendo en cuenta las medidas básicas de precaución médica, se requiere especial precaución en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal.

Interacciones

No hay estudios de interacciones con la combinación.

- Paracetamol

Colestiramina:

Colestiramina reduce la velocidad de absorción del paracetamol. Por lo tanto, no debe tomarse colestiramina dentro de una hora si se requiere una analgesia máxima.

Metoclopramida y domperidona:

Metoclopramida y domperidona aumentan la absorción de paracetamol. Sin embargo, no es necesario evitar el uso simultáneo.

Warfarina:

El efecto anticoagulante de warfarina y otras cumarinas puede potenciarse con el uso regular y prolongado de paracetamol con mayor riesgo de hemorragia; dosis ocasionales no tienen ningún efecto significativo.

Cloranfenicol:

Puede producirse un aumento de la concentración plasmática de cloranfenicol.

Flucloxacilina:

Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol concomitantemente con flucloxacilina, ya que la ingesta concomitante se ha asociado con acidosis metabólica con brecha aniónica alta, especialmente en pacientes con factores de riesgo.

- Diclofenac (inclusive las observadas con otras formas de administración de diclofenac)

Litio:

Si se usa concomitantemente, diclofenac puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

Digoxina:

Si se usa concomitantemente, diclofenac puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina.

Diuréticos y agentes antihipertensivos:

Al igual que otros AINE, el uso concomitante de diclofenac con diuréticos o agentes antihipertensivos (por ejemplo, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)) puede provocar una

disminución de su efecto antihipertensivo mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los ancianos, deben controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante y periódicamente a partir de entonces, en particular con diuréticos e inhibidores de la ECA debido al mayor 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.

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios:

Se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia. Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el diclofenac afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de diclofenac y anticoagulantes. Por lo tanto, para estar seguro de que no es necesario cambiar la dosis de anticoagulante, se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes. Al igual que otros AINEs, diclofenac en dosis altas puede inhibir de forma reversible la agregación plaquetaria.

Otros AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 y corticoides:

La administración simultánea de diclofenac y otros AINEs sistémicos o corticoides puede aumentar el riesgo de hemorragia o ulceración gastrointestinal. Se debe evitar el uso concomitante de dos o más AINEs.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

La administración concomitante de AINEs sistémicos, incluyendo diclofenac e ISRS puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Antidiabéticos:

Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenac puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipo- como hiperglucémicos con diclofenac que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

Metotrexato:

Diclofenac puede inhibir el aclaramiento tubular renal de metotrexato, aumentando así los niveles de metotrexato. Se recomienda precaución cuando se administran AINEs, incluyendo diclofenac, menos de 24 horas antes o después del tratamiento con metotrexato, ya que las concentraciones sanguíneas y la toxicidad de metotrexato pueden aumentar. Se han notificado casos de toxicidad grave cuando metotrexato y AINEs, incluyendo diclofenac, se administran con un intervalo de 24 horas entre sí. Esta interacción está mediada por la acumulación de metotrexato resultante del deterioro de la excreción renal en presencia del AINE.

Ciclosporina:

Diclofenac al igual que otros AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por lo tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.

Tacrolimus:

Puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran AINEs con tacrolimus. Esto podría estar mediado por los efectos antiprostaglandinas renales de los AINE y los inhibidores de la calcineurina.

Quinolonas:

Pueden producirse convulsiones debido a una interacción entre las quinolonas y los AINEs. Esto puede ocurrir en pacientes con o sin antecedentes previos de epilepsia o convulsiones. Por lo tanto, se debe tener precaución al considerar el uso de una quinolona en pacientes que ya están recibiendo un AINE.

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.

Colestipol y colestiramina:

Estos agentes pueden inducir un retraso o disminución en la absorción de diclofenac. Por lo tanto, se recomienda administrar diclofenac al menos una hora antes o 4 a 6 horas después de la administración de colestipol/colestiramina.

Glucósidos cardíacos:

El uso concomitante de glucósidos cardíacos y AINEs puede exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la TFG y aumentar los niveles de glucósidos plasmáticos.

Mifepristona:

Los AINEs no deben usarse durante 8 a 12 días después de la administración de mifepristona, ya que los AINEs pueden reducir el efecto de mifepristona.

Inhibidores potentes de CYP2C9:

Se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenac con inhibidores potentes de CYP2C9 (como voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenac debido a la inhibición de su metabolismo.

Embarazo

No hay datos acerca del uso de la combinación en mujeres embarazadas.

- Paracetamol

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas no indican malformaciones ni toxicidad feto/neonatal en asociación al uso de paracetamol.

Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico en niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes.

Si fuera clínicamente necesario, se puede utilizar paracetamol durante el embarazo; sin embargo, se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible y con la frecuencia más baja posible.

- Diclofenac

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al comienzo del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares aumentó de menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%.

Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la

síntesis de prostaglandinas produce un aumento de las pérdidas pre y postimplantación y de la letalidad embriofetal.

Además, se ha informado de una mayor incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

Si una mujer que intenta concebir o durante el primer trimestre del embarazo utiliza diclofenac, la dosis debe mantenerse lo más baja y la duración del tratamiento lo más corta posible.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de diclofenac puede provocar oligohidramnios resultante de la disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. Además, ha habido informes de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvió después de suspender el tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar diclofenac a menos que sea claramente necesario. Si una mujer que intenta concebir o durante el primer y segundo trimestre del embarazo utiliza diclofenac, la dosis debe mantenerse lo más baja y la duración del tratamiento lo más corta posible. Se debe considerar la monitorización prenatal para detectar oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición a diclofenac durante varios días a partir de la semana 20 de gestación. Se debe suspender el tratamiento con diclofenac si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidroamniosis (ver arriba);

La madre y el recién nacido, al final del embarazo, a:

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas que provocan un parto retrasado o prolongado.

En consecuencia, diclofenac está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

No hay datos acerca del uso de la combinación en mujeres lactantes.

Tanto el componente diclofenac como paracetamol del comprimido pasan a la leche materna en pequeñas cantidades.

Si bien no se han descripto contraindicaciones durante la lactancia relacionados al uso de paracetamol, no debería administrarse diclofenac/paracetamol durante la lactancia para evitar posibles efectos indeseados de diclofenac 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 diclofenac.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

Los pacientes que experimenten trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otras alteraciones del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con diclofenac/paracetamol deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

No hay datos de seguridad acerca del uso de la combinación.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$); no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

- Paracetamol

Las reacciones adversas de los datos históricos de ensayos clínicos son poco frecuentes y se deben a una pequeña exposición del paciente. En consecuencia, los eventos informados a partir de una amplia experiencia

posterior a la comercialización en dosis terapéuticas y considerados atribuibles se tabulan a continuación. Como estas reacciones se notifican voluntariamente en una población de tamaño incierto, se desconoce la frecuencia de estas reacciones, pero es probable que sean raras o muy raras (< 1/1000).

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al uso de paracetamol

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Anafilaxia Reacciones de hipersensibilidad cutánea que incluyen, entre otras, erupciones cutáneas, angioedema, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Broncoespasmo en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINEs
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Disfunción hepática

Ha habido informes de discrasias sanguíneas, incluyendo metahemoglobinemia y agranulocitosis, pero no necesariamente estaban relacionadas causalmente con el paracetamol.

- Diclofenac

Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas con todas las formas farmacéuticas de diclofenac, tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

Tabla 2: Reacciones adversas asociadas al uso de diclofenac.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluyendo anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).
	Muy raras	Angioedema (incluyendo edema facial).
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, mareo.

	Rara	Somnolencia, cansancio.
	Muy raras	Parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis aséptica, disgeusia, accidente cerebrovascular.
	No conocida	Confusión, alucinaciones, alteraciones de la sensación, malestar.
Trastornos oculares	Muy raras	Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía.
	No conocida	Neuritis óptica
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo.
	Muy raras	Tinnitus, alteración de la audición
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes*	Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico,
	No conocida	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión, hipotensión, vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Asma (incluyendo disnea)
	Muy raras	Neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, anorexia
	Raras	Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal con o sin sangrado o perforación (a veces mortal, especialmente en personas mayores)
	Muy raras	Colitis (incluyendo colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), constipación, estomatitis (incluyendo estomatitis ulcerosa), glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis
	No conocida	Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de las transaminasas
	Raras	Hepatitis, ictericia, alteración hepática
	Muy raras	Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Raras	Urticaria
	Muy raras	Erupciones ampollosas, eccema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), dermatitis exfoliativa, caída del cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura alérgica, prurito.

Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis papilar renal
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Muy raras	Impotencia
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 accidente cerebrovascular) asociado al uso de diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay datos de sobredosificación con la combinación.

- Paracetamol

La experiencia después de una sobredosis de paracetamol indica que los signos clínicos de lesión hepática generalmente ocurren después de 24 a 48 horas y alcanzan su punto máximo después de 4 a 6 días.

La sobredosis puede provocar insuficiencia hepática que puede requerir un trasplante de hígado o provocar la muerte. Se ha observado pancreatitis aguda, generalmente con disfunción hepática y toxicidad hepática.

Es posible que se produzca daño hepático en adultos que han tomado 10 g o más de paracetamol. La ingestión de 5 g o más de paracetamol puede provocar daño hepático si el paciente tiene factores de riesgo (ver más abajo).

Factores de riesgo:

Si el paciente

- Está en tratamiento a largo plazo con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, hierba de San Juan u otros fármacos inductores de las enzimas hepáticas.
- Consume regularmente alcohol en cantidades superiores a las recomendadas.
- Es probable que haya una deficiencia de glutatión, p. trastornos alimentarios, fibrosis quística, infección por VIH, inanición, caquexia.

Síntomas:

Los síntomas de una sobredosis de paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede aparecer entre 12 y 48 horas después de la ingestión. Pueden producirse anomalías del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En caso de intoxicación grave, la insuficiencia hepática puede progresar a encefalopatía, hemorragia, hipoglucemia, edema cerebral y muerte. Se puede desarrollar insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, fuertemente sugerida por dolor lumbar, hematuria y proteinuria, incluso en ausencia de daño hepático grave. Se han notificado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Tratamiento:

El tratamiento inmediato es esencial en el manejo de la sobredosis de paracetamol.

A pesar de la falta de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser remitidos urgentemente al hospital para recibir atención médica inmediata. Los síntomas pueden limitarse a náuseas o vómitos y pueden no reflejar la gravedad de la sobredosis o el riesgo de daño a los órganos. El manejo debe realizarse de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidas.

El tratamiento con N-acetilcisteína puede utilizarse hasta 24 horas después de la ingestión de paracetamol; sin embargo, el máximo efecto protector se obtiene hasta 8 horas después de la ingestión.

Si fuera necesario, se debe administrar al paciente N-acetilcisteína por vía intravenosa, de acuerdo con la pauta posológica establecida. Si los vómitos no son un problema, la metionina oral puede ser una alternativa adecuada para zonas remotas, fuera del hospital.

El tratamiento de los pacientes que presentan disfunción hepática grave más allá de las 24 horas posteriores a la ingestión debe discutirse con los centros de toxicología o una unidad hepática.

- Diclofenac

Síntomas:

No se conoce un cuadro típico resultado de una sobredosis con diclofenac.

La sobredosis puede provocar síntomas como dolor de cabeza, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, hemorragia gastrointestinal, rara vez diarrea, desorientación, excitación, coma, somnolencia, tinnitus, desmayos y ocasionalmente convulsiones. En casos raros de intoxicación importante, es posible que se produzca insuficiencia renal aguda y daño hepático.

Tratamiento:

El tratamiento de la intoxicación aguda con AINEs, incluyendo diclofenac, consiste esencialmente en medidas de apoyo y tratamiento sintomático. Se deben administrar medidas de apoyo y tratamiento sintomático para complicaciones como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, trastornos gastrointestinales y depresión respiratoria.

Medidas especiales como la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión probablemente no ayuden a eliminar los AINEs, incluyendo diclofenac, debido a su alta unión a proteínas y su extenso metabolismo.

Se puede considerar el carbón activado después de la ingestión de una sobredosis potencialmente tóxica y la descontaminación gástrica (por ejemplo, vómitos, lavado gástrico) después de la ingestión de una sobredosis potencialmente mortal.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30 y 50 comprimidos recubiertos.
Envases conteniendo 100 comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 40.358

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.).

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: ___/___/___



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370

PARA+DICLO_PROSP_DB_V01_MHRA_MAR 2024+JUL 2023

Página 39 de 39



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-46069246- MONTE VERDE - Prospectos - Certificado N40.358

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.31 17:05:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.31 17:05:06 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PARACETAMOL FORTE RAFFO **PARACETAMOL 500 mg + DICLOFENAC POTÁSICO 50 mg** **Comprimidos recubiertos – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es PARACETAMOL FORTE RAFFO y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar PARACETAMOL FORTE RAFFO.
- 3- ¿Cómo tomar PARACETAMOL FORTE RAFFO?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES PARACETAMOL FORTE RAFFO Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

PARACETAMOL FORTE RAFFO contiene dos compuestos: paracetamol y diclofenac en dosis fijas.

Paracetamol actúa aliviando el dolor y reduciendo la temperatura alta y la fiebre.

Diclofenac pertenece a un grupo de medicamentos llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los AINE reducen el dolor y la inflamación.

PARACETAMOL FORTE RAFFO se utiliza para un alivio eficaz del dolor

PARA+DICLO_PACTE_DB_V01_MHRA_ENE 2024+JUN 2023

Página 2 de 39

leve a moderado, reducir la hinchazón y aliviar la inflamación caso de: dolor de cabeza, migraña, dolor nervioso agudo (neuralgia), dolor de muelas, dolor de garganta, dolores menstruales, dolores y molestias reumáticos, osteoartritis, gota aguda, dolor lumbar, espondilitis anquilosante, condiciones que afectan las articulaciones y los músculos como esguinces y distensiones, lesiones deportivas de tejidos blandos, dislocaciones y fracturas. Condiciones que afectan a los tendones, por ejemplo, tendinitis, tenosinovitis, bursitis. También se utilizan para tratar el dolor y la inflamación asociados con cirugía ortopédica, dental y otras cirugías menores.

2- ANTES DE TOMAR PARACETAMOL FORTE RAFFO

No tome PARACETAMOL FORTE RAFFO si

- Es alérgico a diclofenac, paracetamol, aspirina, ibuprofeno o cualquier otro AINE o a cualquiera de los demás componentes del comprimido.
- Los signos de una reacción alérgica (hipersensible) incluyen hinchazón de la cara y la boca (angioedema), problemas respiratorios, dolor en el pecho, secreción nasal, erupción cutánea o cualquier otra reacción de tipo alérgico.
- Tiene una úlcera péptica (úlceras en el estómago o el duodeno) o sangrado en el estómago (esto puede incluir sangre en el vómito, sangrado al defecar, sangre fresca en las heces o heces negras y alquitranadas), o ha tenido dos o más episodios de úlceras pépticas, hemorragia estomacal o perforación.
- Ha tenido problemas estomacales o intestinales después de haber tomado otros AINE.
- Ha tenido previamente una reacción (asma, urticaria o resfriado) causada por una alergia a los salicilatos (por ejemplo, aspirina) u otros analgésicos no esteroides.
- Padece insuficiencia renal grave.
- Padece insuficiencia cardíaca grave.
- Padece insuficiencia hepática grave.
- Tiene enfermedad cardíaca y/o enfermedad cerebrovascular establecida, p. si ha tenido un ataque cardíaco, un derrame cerebral, un mini derrame cerebral (AIT) o bloqueos en los vasos sanguíneos que van al corazón o al cerebro o una operación para eliminar o evitar bloqueos.
- Tiene o ha tenido problemas con la circulación sanguínea (enfermedad arterial periférica).

- Está embarazada y en los últimos tres meses (último trimestre) del embarazo.

Tenga especial cuidado

Hable con su médico antes de tomar este medicamento si:

- Padece una enfermedad hepática o renal (incluida la enfermedad hepática alcohólica) o una deficiencia de G-6-PD (una afección hereditaria que provoca recuentos bajos de glóbulos rojos).
- Tiene antecedentes de enfermedades gastrointestinales, p. colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
- Tiene la función cardíaca, renal o hepática reducida.
- Padece algún trastorno de la coagulación sanguínea.
- Tiene o ha tenido asma.
- Está amamantando.
- Tiene angina de pecho, coágulos de sangre, presión arterial alta, colesterol elevado o triglicéridos elevados, tiene problemas cardíacos, ha sufrido un derrame cerebral o cree que podría aumentar el riesgo de padecer estas afecciones.
- Tiene diabetes.
- Padece porfiria hepática (trastorno del pigmento rojo de la sangre).
- Ha tenido o necesita someterse a una cirugía.
- Es una persona mayor (de 65 años).
- Está siendo tratado con diuréticos o inhibidores de la COX-2 como celecoxib. Fumar.
- Tiene lupus (LES) o cualquier condición similar.

Los efectos adversos se pueden minimizar utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario, especialmente si tiene bajo peso o es de edad avanzada.

Medicamentos como diclofenac pueden estar asociados con un pequeño aumento del riesgo de ataque cardíaco (“infarto de miocardio”) o accidente cerebrovascular. Cualquier riesgo es mayor con dosis altas y tratamiento prolongado. No exceda la dosis recomendada ni la duración del tratamiento.

Si tiene problemas cardíacos, ha sufrido un derrame cerebral anteriormente o cree que podría estar en riesgo de padecer estas afecciones (por ejemplo, si tiene presión arterial alta, diabetes o colesterol alto o es fumador), debe consultar a

su médico antes de tomar PARACETAMOL FORTE RAFFO.

Si en algún momento mientras toma PARACETAMOL FORTE RAFFO experimenta algún signo o síntoma de problemas con el corazón o los vasos sanguíneos, como dolor en el pecho, dificultad para respirar, debilidad o dificultad para hablar, comuníquese con su médico de inmediato.

Si tiene antecedentes de problemas estomacales cuando toma un antiinflamatorio no esteroideo, especialmente si es una persona mayor, debe informar a su médico inmediatamente si nota algún síntoma inusual.

PARACETAMOL FORTE RAFFO puede enmascarar los signos y síntomas de infección, por ejemplo, dolor de cabeza y temperatura alta. Mientras esté tomando estos comprimidos, es posible que su médico quiera realizarle un chequeo de vez en cuando.

Tenga en cuenta que

PARACETAMOL FORTE RAFFO no está indicado en niños menores de 14 años.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos adquiridos sin receta.

Especialmente si está tomando:

- Medicamentos para tratar la diabetes: puede ser necesario ajustar la dosis de estos medicamentos ya que el nivel de azúcar en sangre puede bajar demasiado. Anticoagulantes (por ejemplo, warfarina): pueden aumentar el riesgo de hemorragia.
- Diuréticos: su efecto puede disminuir. Los diuréticos ahorradores de potasio pueden aumentar los niveles de potasio en la sangre.
- Litio (medicamento para tratar la depresión). Los niveles sanguíneos de estos medicamentos pueden aumentar si se toman con PARACETAMOL FORTE RAFFO.
- Medicamentos citotóxicos (por ejemplo, metotrexato para tratar el cáncer): no deben tomarse menos de 24 horas antes o después de PARACETAMOL FORTE RAFFO; los niveles sanguíneos de estos medicamentos pueden aumentar si se toman con PARACETAMOL FORTE RAFFO.
- Ciclosporina: esto puede dañar la función renal.

- Tacrolimus (un inmunosupresor): pueden aumentar el riesgo de daño renal. Medicamentos para reducir el colesterol (por ejemplo, colestipol y colestiramina). Estos medicamentos pueden retrasar o disminuir el efecto del PARACETAMOL FORTE RAFFO. Se recomienda tomar diclofenac al menos de 4 a 6 horas después de tomar estos medicamentos.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (para tratar la depresión, por ejemplo, citalopram): pueden aumentar el riesgo de hemorragia en el estómago.
- Quinolonas (para tratar infecciones, por ejemplo, ciprofloxacina y levofloxacina), pueden provocar convulsiones y otros antibióticos como cloranfenicol o flucloxacilina,
- Metoclopramida, domperidona (tratamientos contra las náuseas),
- Corticoides: pueden aumentar el riesgo de sangrado en el estómago.
- Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2) (por ejemplo, aspirina o ibuprofeno): pueden aumentar el riesgo de efectos adversos.
- Medicamentos para tratar la presión arterial alta (inhibidores de la ECA, betabloqueantes): se puede reducir el efecto reductor de la presión arterial.
- Mifepristona (utilizada para inducir el aborto): los AINEs pueden reducir el efecto de la mifepristona.
- Glucósidos cardíacos (por ejemplo, digoxina) utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca. El uso con PARACETAMOL FORTE RAFFO puede empeorar la insuficiencia cardíaca o aumentar los niveles sanguíneos de estos medicamentos.
- Fenitoína (para tratar las convulsiones)
- Sulfinpirazona (para tratar la gota) o voriconazol (para tratar infecciones por hongos).
- Trimetoprima (para prevenir o tratar infecciones).
- Zidovudina (para tratar el VIH): la combinación con PARACETAMOL FORTE RAFFO puede aumentar el riesgo de trastornos sanguíneos.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe tomar PARACETAMOL FORTE RAFFO durante los primeros 6 meses de embarazo a menos que se lo indique su médico. Si necesita tratamiento durante este período o mientras intenta quedar embarazada, se debe utilizar la

dosis más baja durante el menor tiempo posible. A partir de las 20 semanas de embarazo diclofenac, un componente de PARACETAMOL FORTE RAFFO, puede provocar problemas renales en el feto, si se toma durante más de unos pocos días, lo que puede provocar niveles bajos del líquido amniótico que rodea al bebé (oligohidramnios) o estrechamiento de un vaso sanguíneo (ductus arterioso) en el corazón del bebé.

Si necesita tratamiento durante más de unos pocos días, su médico puede recomendarle un seguimiento adicional.

No tome PARACETAMOL FORTE RAFFO durante los últimos 3 meses del embarazo ya que puede afectar la circulación del bebé y puede producirse daño al feto y reducción del parto. Puede causar problemas renales y cardíacos en el feto. Puede afectar su tendencia y la de su bebé a sangrar y hacer que el parto se retrase o dure más de lo esperado.

No debe tomar PARACETAMOL FORTE RAFFO durante la lactancia.

Diclofenac, un componente de PARACETAMOL FORTE RAFFO, puede dificultar el embarazo. Debe informar a su médico si tiene intención de quedar embarazada o si tiene problemas para quedar embarazada.

Algunos pacientes pueden experimentar efectos adversos como mareos, somnolencia y alteraciones visuales que pueden afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Asegúrese de no verse afectado antes de conducir o utilizar maquinaria.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 50 mg, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento tiene 0,150 mmol (5,85 mg) de potasio por comprimido de 50 mg. Esto debe tenerse en cuenta si tiene la función renal reducida o sigue una dieta baja en potasio.

3- ¿CÓMO TOMAR PARACETAMOL FORTE RAFFO?

Tome siempre PARACETAMOL FORTE RAFFO exactamente como le indicó su médico. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico.

PARACETAMOL FORTE RAFFO no debe tomarse en tratamientos a largo plazo; se deben realizar análisis de sangre si se toman durante más de unos pocos días.

Para minimizar los efectos adversos, debe tomar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas.

Adultos y jóvenes de 14 años o más:

La dosis mínima efectiva debe usarse durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas.

Tome un comprimido 2 o 3 veces al día, según sea necesario.

Pacientes de edad avanzada:

Se puede utilizar una dosis más baja. Si está frágil o tiene poco peso corporal, su médico puede pedirle que vuelva a verlo regularmente durante las primeras 4 semanas de tratamiento, para asegurarse de que no experimente ningún efecto secundario.

Forma de tomar PARACETAMOL FORTE RAFFO

Los comprimidos deben tomarse con agua. Tome sólo la cantidad que necesite para aliviar sus síntomas y deje al menos 8 horas entre cada dosis.

No tome más de 3 comprimidos en 24 horas.

Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua, con o después de las comidas.

No debe tomar PARACETAMOL FORTE RAFFO con ningún otro producto que contenga paracetamol.

El médico puede recetarle otro medicamento para proteger el estómago para tomar al mismo tiempo que PARACETAMOL FORTE RAFFO, especialmente si ha tenido problemas estomacales anteriormente, o si es una persona mayor, o si también está tomando ciertos otros medicamentos.

Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

Si olvidó tomar PARACETAMOL FORTE RAFFO

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Continúe el tratamiento según las indicaciones de su médico.

No duplique la dosis siguiente para compensar la que olvidó. No tome más de 3 comprimidos en 24 horas.

Si toma más PARACETAMOL FORTE RAFFO del que debe

Consulte inmediatamente a un médico si toma demasiado de este medicamento, incluso si se siente bien. Esto se debe a que demasiado paracetamol, un componente de PARACETAMOL FORTE RAFFO, puede causar daño hepático grave y retardado. Lleve consigo el resto del medicamento para mostrárselo al médico.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

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

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, PARACETAMOL FORTE RAFFO puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar PARACETAMOL FORTE RAFFO e informe a su médico

inmediatamente si nota:

- Dolor en el pecho repentino y opresivo (signos de infarto de miocardio o ataque cardíaco), especialmente si ha estado tomando una dosis más alta (150 mg por día de diclofenac) durante un período de tiempo prolongado.
- Falta de aire, dificultad para respirar al acostarse, hinchazón de los pies o las piernas (signos de insuficiencia cardíaca).
- Debilidad o entumecimiento repentino en la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo; pérdida repentina o alteración de la visión; dificultad repentina para hablar o capacidad para comprender el habla. Dolores de cabeza repentinos parecidos a una migraña que ocurren por primera vez, con o sin alteración de la visión. Estos síntomas pueden ser una señal temprana de un derrame cerebral.
- Dolor de estómago, indigestión, gases, náuseas (sensación de malestar) o vómitos.
- Cualquier signo de sangrado en el estómago o intestino, por ejemplo, con las deposiciones, sangre en el vómito, heces oscuras o negras, alquitranadas.
- Reacciones alérgicas graves que pueden incluir dificultad para respirar, erupción cutánea, hinchazón de la cara o secreción nasal, picazón, hematomas, áreas rojas dolorosas, descamación o ampollas.
- Se han informado casos muy raros de reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir enrojecimiento de la piel, ampollas o sarpullido.
- Sibilancias o dificultad para respirar (broncoespasmo).
- Cara, labios, manos o dedos hinchados.
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos.
- Dolor de garganta persistente o temperatura alta o acidez de estómago.
- Un cambio inesperado en la cantidad de orina producida y/o su

aparición.

- Le salen moretones con más facilidad de lo habitual o tiene dolores de garganta o infecciones frecuentes.
- Cualquier tipo de ataque o convulsión.
- Una forma de meningitis (aséptica) que causa una combinación de síntomas como dolor de cabeza, cansancio, dolor muscular, dolor de garganta y desorientación.
- Calambres leves y sensibilidad en el abdomen, que comienzan poco después del inicio del tratamiento con PARACETAMOL FORTE RAFFO y seguidos de sangrado rectal o diarrea con sangre, generalmente dentro de las 24 horas siguientes a la aparición del dolor abdominal.
- Dolor en el pecho, que puede ser signo de una reacción alérgica potencialmente grave llamada síndrome de Kounis.
- Ocasionalmente, la sangre no coagula bien, lo que puede provocar hematomas o sangrado con facilidad.

También se han informado los efectos adversos que se enumeran a continuación.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Dolor de cabeza, mareos (vértigo).
- Niveles elevados de enzimas hepáticas en la sangre.
- Diarrea con sangre o sangrado por el ano.
- Heces o heces negras y alquitranadas.
- Pérdida de peso (anorexia).
- Dolor de estómago, acidez de estómago, náuseas, vómitos, indigestión, gases, pérdida de apetito.
- Erupción cutánea.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Latidos cardíacos rápidos o irregulares (palpitaciones).

- Dolor en el pecho.
- Ataque cardíaco o dificultad para respirar.
- Insuficiencia cardíaca.
- Dificultad para respirar al acostarse o hinchazón de los pies o las piernas (signos de insuficiencia cardíaca), especialmente si ha estado tomando una dosis más alta (150 mg al día) durante un período prolongado.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Úlceras estomacales o hemorragias (se han notificado casos muy raros que provocaron la muerte, especialmente en personas mayores).
- Gastritis (inflamación, irritación o hinchazón del revestimiento del estómago).
- Vómitos con sangre.
- Somnolencia, cansancio.
- Retención de líquidos, cuyos síntomas incluyen tobillos hinchados.
- Trastornos de la función hepática, incluyendo hepatitis e ictericia (coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos causada por problemas hepáticos o sanguíneos que provocarían cansancio, pérdida de apetito, dolor de estómago, dolor en las articulaciones).
- Asma (los síntomas pueden incluir sibilancias, dificultad para respirar, tos y opresión en el pecho).
- Erupción cutánea y picazón.
- Presión arterial baja, cuyos síntomas pueden incluir desmayos, mareos o aturdimiento.

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

Efectos sobre el sistema nervioso:

- Inflamación del revestimiento del cerebro (meningitis), hormigueo o entumecimiento en los dedos, temblor, visión borrosa o doble, pérdida o deterioro de la audición, tinnitus (zumbido en los oídos), dificultad para dormir, pesadillas, cambios de humor, depresión, ansiedad, irritabilidad, trastornos mentales, desorientación y pérdida de memoria, convulsiones, dolores de cabeza junto con aversión a las luces brillantes, fiebre y rigidez en el cuello.
- Mal sabor de boca.

Efectos sobre el estómago y el sistema digestivo

- Constipación, inflamación de la lengua, úlceras en la boca, inflamación del interior de la boca o los labios, trastornos del intestino inferior, trastornos del intestino inferior (incluida la inflamación del colon o el empeoramiento de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn) inflamación del páncreas.

Efectos sobre el corazón, el pecho o la sangre:

- Hipertensión (presión arterial alta), hipotensión (los síntomas de presión arterial baja pueden incluir desmayos, mareos o aturdimiento), inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis), inflamación del pulmón (neumonitis), trastornos sanguíneos (incluida la anemia).

Efectos sobre el hígado o los riñones:

- Trastornos renales o hepáticos incluyendo insuficiencia renal e insuficiencia hepática, presencia de sangre o proteínas en la orina.

Efectos sobre la piel o el cabello:

- Hinchazón facial, erupciones cutáneas graves, incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell, y otras erupciones cutáneas que pueden empeorar con la exposición a la luz solar. Pérdida de cabello. Ampollas llenas de líquido en la piel que pican, son rojizas o más oscuras de lo normal.

Efectos sobre el sistema reproductivo:

- Impotencia.

Otros efectos que también se han informado con frecuencia desconocida incluyen:

- Trastornos de la garganta, confusión, alucinaciones, malestar general (sensación general de malestar), alteraciones de la sensación, inflamación de los nervios del ojo.

Medicamentos como el diclofenac, un componente de PARACETAMOL FORTE RAFFO pueden estar asociados con un pequeño aumento del riesgo de sufrir un ataque cardíaco o un derrame cerebral.

Los efectos adversos pueden ser más graves en pacientes de edad avanzada.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información

informe a su médico o farmacéutico.

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula:

Cada comprimido recubierto, contiene:

Paracetamol	500,00 mg
Diclofenac potásico	50,00 mg
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Celulosa microcristalina pH 200	
Povidona K30	
Óxido de hierro amarillo	
Estearato de magnesio	
Opadry II W30-18037	

Presentaciones:

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30 y 50 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 100 comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 40.358

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.).

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: ___/___/___



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-46069246- MONTE VERDE - inf pacientes - Certificado N40.358

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.31 17:05:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.31 17:05:19 -03:00