



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-11232-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-009829-17-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009829-17-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIOXAFLEX COMPLEX / DICLOFENAC SODICO – TIAMINA CLORHIDRATO – PIRIDOXINA CLORHIDRATO – HIDROXOCOBALAMINA COMO SULFATO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, DICLOFENAC SODICO 75 mg – TIAMINA CLORHIDRATO (VITAMINA B1) 100 mg – PIRIDOXINA CLORHIDRATO (VITAMINA B6) 100 mg – HIDROXOCOBALAMINA (COMO HIDROXOCOBALAMINA SULFATO) (VITAMINA B12) 9,934 mg; aprobada por Certificado N° 55.669.

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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIOXAFLEX COMPLEX / DICLOFENAC SODICO – TIAMINA CLORHIDRATO – PIRIDOXINA CLORHIDRATO – HIDROXOCOBALAMINA COMO SULFATO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, DICLOFENAC SODICO 75 mg – TIAMINA CLORHIDRATO (VITAMINA B1) 100 mg – PIRIDOXINA CLORHIDRATO (VITAMINA B6) 100 mg – HIDROXOCOBALAMINA (COMO HIDROXOCOBALAMINA SULFATO) (VITAMINA B12) 9,934 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2017-20922872-APN-DERM#ANMAT (Rótulo); el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2017-20922779-APN-DERM#ANMAT (Rótulo U.H.E.); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-20922994-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-20923083-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.669, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009829-17-8

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.11.01 12:22:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledo
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.01 12:22:11 -03'00'

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO

Dioxaflex Complex
Diclofenaco Sódico 75 mg
Vitaminas B1, B6, B12
Inyectable

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla contiene: Tiamina Clorhidrato (Vit. B1) 100 mg, Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6) 100 mg, Hidroxocobalamina (como Hidroxocobalamina Sulfato) (Vit. B12) 9,934 mg (*).

Cada ampolla contiene: Diclofenaco Sódico 75 mg. Excipientes: Polietilenglicol 400, Agua para Inyectables c.s.p. 3 ml.

(*) 9,934 mg de Hidroxocobalamina es equivalente a 10,000 mg de Cianocobalamina.

Contenido: 3 frascos-ampolla y 3 ampollas.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. No conservar en heladera.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.55.669



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 6 y 10 frascos-ampolla y 6 y 10 ampollas llevarán el mismo texto.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HINCHAY
FARMACÉUTICA
MA 2009

1
IF 201720922872-APN-DERM#ANMAT
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APPELLA
FARMACÉUTICO
página 1 de 1

Bagó
Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20922872-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Septiembre de 2017

Referencia: rótulo 9829-17-8 Certif 55.669

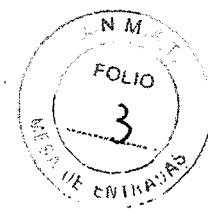
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.19 12:35:02 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.19 12:35:03 -03'00'

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO HOSPITALARIO

Dioxaflex Complex
Diclofenaco Sódico 75 mg
Vitaminas B1, B6, B12
Inyectable

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla contiene: Tiamina Clorhidrato (Vit. B1) 100 mg, Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6) 100 mg, Hidroxocobalamina (como Hidroxocobalámína Sulfato) (Vit. B12) 9,934 mg (*).
Cada ampolla contiene: Diclofenaco Sódico 75 mg. Excipientes: Polietilenglicol 400, Agua para Inyectables c.s.p. 3 ml.
(*) 9,934 mg de Hidroxocobalamina es equivalente a 10,000 mg de Cianocobalamina.

Contenido: 100 frascos-ampolla y 100 ampollas.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. No conservar en heladera.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 55.669



LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com.ar

Lote Nro.:
Fecha de Vencimiento:

Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo.

LABORATORIO...
NADINA...
FARMACIA...
CALLE...

Juan Manuel Apella
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-20922779-APN-TERM#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20922779-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Septiembre de 2017

Referencia: rótulo UHE 9829-17-8 Certif 55.669

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.19 12:34:47 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.19 12:34:47 -03'00'

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

**Dioxaflex Complex -
Diclofenaco Sódico 75 mg
Vitaminas B1, B6, B12
Inyectable**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla contiene: Tiamina Clorhidrato (Vit. B1) 100 mg, Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6) 100 mg, Hidroxocobalamina (como Hidroxocobalamina Sulfato) (Vit. B12) 9,934 mg (*).

Cada ampolla contiene: Diclofenaco Sódico 75 mg. Excipientes: Polietilenglicol 400, Agua para Inyectables c.s.p. 3 ml.

(*) 9,934 mg de Hidroxocobalamina es equivalente a 10,000 mg de Cianocobalamina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC M01AB55.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático y de corta duración de las afecciones inflamatorias dolorosas no reumáticas con componente neurítico y procesos inflamatorios musculoesqueléticos (lumbalgia, ciatalgia, cervicalgia, poliartritis crónica, artrosis, espondiloartrosis, reumatismo extraarticular, ataque de gota).

Su administración está reservada principalmente para los casos agudos serios y cuando la vía oral no es viable o no se la considera de primera elección.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Dioxaflex Complex es una combinación de Diclofenaco y las Vitaminas hidrosolubles neurotróficas B1, B6 y B12. El Diclofenaco mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas produce efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Las Vitaminas del grupo B cumplen la función de coenzimas de importancia especial en el metabolismo neural, favoreciendo la acción analgésica del Diclofenaco.

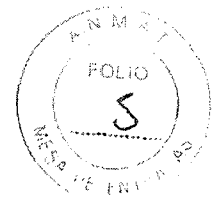
El Diclofenaco, nombre químico ácido 2-6-aminofenilacético es un antiinflamatorio no esteroide derivado del ácido fenilacético. El mecanismo de acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el Diclofenaco inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Se ha informado que el Diclofenaco en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y del ácido 5-hidroxiicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. Diclofenaco impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

INDUSTRIA ARGENTINA

Manuel Apella
LABORATORIO BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - MAP. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



ORIGINAL



Su efecto analgésico se relaciona con la disminución de los mediadores de la vía nociceptiva, bloqueando la generación de impulsos a nivel periférico. Asimismo se postula una acción central, de mecanismo no opioide, a nivel hipotalámico.

Posee además un efecto antipirético vinculado con la disminución de la actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida de calor.

La Tiamina se combina con trifosfato de adenosina (ATP) y forma una coenzima, el pirifosfato de tiamina (difosfato de tiamina, cocarboxilasa), que es necesaria para el metabolismo de los hidratos de carbono.

La Piridoxina se convierte en los eritrocitos en fosfato de piridoxal y, en una cantidad menor, en fosfato de piridoxamina, que actúa como coenzima en varios procesos metabólicos de proteínas, hidratos de carbono y lípidos. La Piridoxina está implicada en la conversión del triptófano a ácido nicotínico o a serotonina, descomposición de glicógeno a glucosa-1-fosfato, conversión de glioxilato en glicina, síntesis del ácido gama-aminobutírico (GABA) en el SNC y síntesis de protoporfirina constituyente de la hemoglobina.

La Hidroxocobalamina actúa como coenzima en varias funciones metabólicas, incluyendo el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono y en la síntesis de las proteínas. Es necesaria en el crecimiento, replicación celular, hematopoyesis y en la síntesis de las nucleoproteínas y mielina, debido, en gran parte, a sus efectos sobre el metabolismo de la metionina, ácido fólico y ácido malónico. A dosis elevadas (farmacológicas), la experimentación clínica ha demostrado un marcado efecto antineurítico.

Farmacocinética

Tras la inyección intramuscular de 75 mg de Diclofenaco la absorción es inmediata y las concentraciones plasmáticas máximas medias de 2,5 mcg/ml (8 mcmol/l) se alcanzan al cabo de 20 minutos.

Las concentraciones plasmáticas bajan rápidamente tras haber alcanzado un pico después de una inyección intramuscular.

El área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática es aproximadamente el doble de la que se obtiene tras administración de la misma dosis por vía oral, debido a que aproximadamente la mitad de la dosis absorbida es metabolizada por el efecto de primer paso hepático cuando se administra por ésta vía.

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

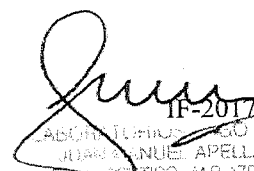
El Diclofenaco se fija en un 99,7% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina (99,4%). El volumen aparente de distribución calculado es de 0,12-0,17 l/kg.

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

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

La biotransformación del Diclofenaco tiene lugar parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación, dando lugar a varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4'5'-dihidroxi- y 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco), la mayoría de los cuales se convierten en gran parte en conjugados

LABORATORIO
FARMACIA N.º 17015


IF-2017-20922994-APN-DERM#ANMAT
LABORATORIO FARMACIA N.º 17015
JUAN MANUEL APELLA
DIRECTOR TÉCNICO


Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos pero en mucho menor grado que el Diclofenaco.

El aclaramiento plasmático del Diclofenaco tras administración sistémica es de 263 + 56 ml/min. La vida media terminal en plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluyendo los dos activos tienen también vidas media plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco tiene una vida media plasmática mucho más larga. Sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo.

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

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

La Tiamina se absorbe rápida y completamente tras la administración intramuscular. La Tiamina se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, alcanzándose las mayores concentraciones en el hígado, corazón y riñón, donde se convierte en ésteres difosfato y trifosfato y se excreta por la leche materna. Dentro de las células, la Tiamina está presente principalmente como difosfato. La Tiamina no se almacena en el organismo en un grado apreciable. Las cantidades que exceden las necesidades corporales se excretan por la orina en forma de Tiamina sin modificar o de sus metabolitos. Las reservas corporales de Tiamina se han estimado que son alrededor de 30 mg con alrededor de 1 mg al día de recambio.

La Tiamina se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal (casi completamente como metabolitos).

Las diferentes formas de Vitamina B6 se transforman en el hígado, eritrocitos y otros tejidos en piridoxal fosfato (PLP) y piridoxamina fosfato (PMP). El PLP es la principal forma de la Vitamina B6 en la circulación y se une a la albúmina sérica; aproximadamente el 80% del piridoxal fosfato se une a proteínas; en los eritrocitos se encuentra en combinación con la hemoglobina; otros lugares de distribución son el hígado, los músculos y el cerebro.

El metabolismo tiene lugar en los eritrocitos y en el hígado; en los eritrocitos la Piridoxina se convierte en piridoxal fosfato y piridoxamina fosfato. La vitamina B6 pasa al líquido céfaloraquídeo, a la leche materna y atraviesa la placenta. La eliminación es renal, casi totalmente como metabolitos siendo el principal producto de excreción el ácido 4-piridoxico; la cantidad de éste en la excreción depende de la ingesta de vitamina B6. La excreción es renal entre 35-63%. La vitamina B6 probablemente también se excreta en cierta medida en las heces.

Cuando se inyecta por vía intramuscular, la Hidroxocobalamina se absorbe en forma completa, obteniéndose los niveles plasmáticos máximos aproximadamente 1 hora después de su administración. Una vez en la circulación sistémica, la Hidroxocobalamina se une a proteínas transportadores específicas, las transcobalaminas. Se han determinado tres transcobalaminas (transcobalaminas I, II y III). La Hidroxocobalamina fijada a la transcobalamina abandona rápidamente el plasma y se distribuye con preferencia en las células del parénquima hepático. En el adulto, hasta el 90% de las reservas de Hidroxocobalamina se encuentran en el hígado.

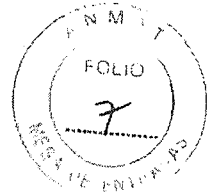
3

LABORATORIO
JUAN PÉREZ PELLA
FARMACÉUTICO - A.P. 17045
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-20922994-APN-FERM#ANMAT

Bago

Ética al servicio de la salud



La bilis es la principal vía de excreción de la Hidroxocobalamina. Las dos terceras partes de la Hidroxocobalamina se excretan por vía biliar y se reabsorben luego por la mucosa ileal, formándose de este modo un ciclo enterohepático. El resto es eliminado por la materia fecal, pudiendo aumentar la cantidad de Hidroxocobalamina en las mismas por la descamación de las células epiteliales del tubo digestivo y también por la síntesis efectuada por las bacterias presentes en el colon. En condiciones normales, la excreción de Hidroxocobalamina por la orina es muy escasa. Al aumentar progresivamente las dosis administradas, la filtración glomerular se torna cada vez más importante.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Dosis habitual: 1 frasco-ampolla por día, durante 2 a 3 días, por vía intramuscular profunda.

Dosis máxima: 1 frasco-ampolla cada 12 horas, por vía intramuscular profunda, durante un tiempo máximo de 2 días.

De ser necesario se puede continuar el tratamiento por vía oral.

Modo de preparación

Tomar el contenido de la ampolla preferentemente con jeringa de 5 ml provista de aguja 40/8 o 25/6, apoyando la misma sobre una pared de la ampolla, con el fin de introducir la menor cantidad de aire posible. No debe quedar ningún espacio de aire contenido en la jeringa. Introducir el contenido de la jeringa en el frasco-ampolla que contiene el liofilizado ubicado en posición horizontal, apoyando nuevamente la aguja sobre una de las paredes. Agitar moderadamente hasta obtener una solución homogénea. Una vez preparado el inyectable debe ser usado inmediatamente.

Modo de aplicación

Para disminuir al mínimo los riesgos de molestias en el lugar de inyección o efectos adversos locales, se recomienda cumplimentar cuidadosamente las reglas de aplicación de inyectables, en especial:

- cuidadosa asepsia del sitio de aplicación.
- cuidar la asepsia durante la manipulación.
- aplicar lo más profundamente posible.
- inyectar en forma lenta.
- masajear suavemente la zona para facilitar la distribución del líquido.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de alergia a alguno de los componentes del producto, incluyendo el cobalto. Úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinal activa. Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos ó más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Pacientes con enfermedad de Crohn activa. Pacientes con colitis ulcerosa activa. Insuficiencia hepática y/o renal severa. Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular. Pacientes asmáticos con antecedentes de precipitación de ataques agudos de asma, rinitis o urticaria por parte de ácido acetilsalicílico u otros fármacos con acción inhibitoria sobre la síntesis de prostaglandinas (AINE). Alteraciones de la hemostasia o en pacientes anticoagulados. Policitemia vera. Enfermedad temprana de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico) o ambliopía tabáquica. Psoriasis. Pacientes que reciben

4

LABORATORIO IF-2017-20922994-APN-IFERM#ANMAT
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bago
Ética al servicio de la salud



levodopa en monoterapia (ver "Interacciones medicamentosas"). Embarazo. Lactancia. Niños menores de 12 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

No se debe administrar concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo u otros AINE, 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.

Previamente a su administración deben adoptarse medidas de precaución adecuadas, teniendo en cuenta si el paciente ha presentado reacciones de hipersensibilidad.

Diclofenaco

Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE

Al igual que los demás AINE, se ha de tener precaución cuando se prescriba Diclofenaco en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. Se recomienda una estrecha vigilancia médica de estos pacientes. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis efectiva. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (por ejemplo misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Se aconseja tener precaución en pacientes tratados crónicamente con Diclofenaco, por la posibilidad de generarse enfermedad úlcero péptica, hemorragias digestivas y perforaciones, aún en ausencia de síntomas característicos previos del tracto digestivo superior y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

Los gerontes o pacientes debilitados, parecen tolerar menos las úlceras o hemorragias que otros individuos y la mayoría de los eventos adversos gastrointestinales de extrema gravedad se producen en esta población etaria.

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los adultos de edad avanzada que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los de sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe tener una precaución especial en aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los corticoides sistémicos, anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En caso de hemorragia gastrointestinal o de úlcera, interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología.

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

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

JUAN MANUEL APELLA
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-20922994-APN-TERM#ANMAT

Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



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 Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

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

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

Efectos hepáticos

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

Para el monitoreo de la lesión hepática, se recomienda el seguimiento de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP).

Se observaron elevaciones de las transaminasas con mayor frecuencia en pacientes artrósicos que en aquellos con artritis reumatoidea. Además de las elevaciones enzimáticas, reportadas en ensayos clínicos y en los sistemas de farmacovigilancia, se han comunicado raros casos de reacciones hepáticas más severas, incluyendo compromiso hepatocelular con y sin ictericia.

En base a la experiencia clínica, se debería controlar las transaminasas dentro de la cuarta a octava semana, luego de haber iniciado un tratamiento crónico con Diclofenaco.

Como ocurre con otros AINE, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecieran signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (por ejemplo náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, *rash*, eosinofilia), el tratamiento debe ser discontinuado por precaución. Puede en algunos casos evidenciarse una hepatitis sin síntomas prodrómicos.

En los pacientes con insuficiencia hepática que inicien tratamiento con Diclofenaco deberá monitorizarse los niveles de transaminasas hepáticas dado que el tratamiento podría empeorar dicho cuadro hepático.

Reacciones anafilactoides

Como ocurre con otros AINE, las reacciones anafilactoides pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes del producto.

No se recomienda su administración a pacientes con alergia a la aspirina u a otros AINE.

La alergia típica ocurre en pacientes asmáticos, quienes experimentan rinitis con o sin pólipos nasales o quienes manifiestan broncoespasmo severo, luego de la ingesta de aspirina u otros AINE. Se han reportado reacciones extremadamente graves en tales pacientes.

Riesgos de reacciones cutáneas

Se han descrito reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor a un caso cada 10000 pacientes en asociación con la utilización de AINE (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del

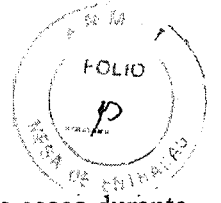
6

INDUSTRIAL S.A.

Juan
L. BAGO TORO, I.E. 2017-20922994-APN-IFERM#ANMAT
JUAN NOEL APELLA
FARMACIA BAGO S.A. 1915
DR. EN CIENCIAS DE LA SALUD

Bago
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



tratamiento; la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Diclofenaco ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Efectos renales

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINE, incluido el Diclofenaco, los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos, en los que se deberá tener especial precaución, son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, antecedentes de hipertensión arterial, pacientes de edad avanzada, pacientes tratados con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo en la fase pre o posoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Se recomienda en estos pacientes controlar la función renal cuando se administre Diclofenaco.

En pacientes tratados con Diclofenaco raramente se han reportado casos aislados de nefritis intersticial y necrosis papilar.

Una forma secundaria de compromiso renal, asociada con el uso de AINE se observa en pacientes con alteraciones tales como: reducción en el flujo plasmático renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal. En esos pacientes, la administración de un AINE resulta en un descenso dependiente de la dosis en la síntesis de prostaglandinas y secundariamente en una reducción del flujo plasmático renal, el cual puede precipitar una insuficiencia renal, cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento.

Se han reportado casos aislados de insuficiencia renal significativa en pacientes que recibieron Diclofenaco durante la etapa poscomercialización, pero no se la observó en más de 4000 pacientes en ensayos clínicos internacionales, durante los cuales los valores séricos de creatinina fueron rigurosamente vigilados.

Hubo solamente 11 pacientes (0,3%) en los cuales los valores séricos de creatinina y urea fueron mayores a 2 mg/dl y 40 mg/dl, respectivamente, mientras se les administraba Diclofenaco. Debido a que los metabolitos del Diclofenaco se eliminan primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente y eventualmente ajustar la dosis, a los pacientes bajo tratamiento con este fármaco, especialmente a los que presentan alteración significativa de la función renal.

En casos de enfermedad renal avanzada, todo tratamiento con AINE debe solamente iniciarse bajo estricto control de la función renal.

Porfiria

Debería evitarse el uso de Diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, dado que, al igual que con otros AINE, existe la posibilidad de desencadenar crisis de esta patología, presumiblemente a través de la inducción de la síntesis del precursor porfirínico, ácido delta aminolevulínico.

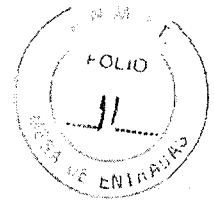
Meningitis aséptica

Como con otros AINE se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con Diclofenaco. Si bien lo más probable es que esto ocurra en pacientes con *lupus* eritematoso sistémico u otras enfermedades del tejido conectivo, siempre que se presenten signos o síntomas de meningitis en un paciente en tratamiento con Diclofenaco, deberá considerarse la posibilidad de que ésta se relacione con la administración del fármaco.

IF-2017-20922994-APN-TERM#ANMAT
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17016
DIRECTOR TÉCNICO
página 7 de 17

7

Bagó
Ética al servicio de la salud



ORIGINAL

Asma pre-existente

Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINE, incluso broncoespasmo, el Diclofenaco no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente. Asimismo, en pacientes con 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 AINE como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésico / asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por tanto se recomienda precaución especial en estos pacientes. Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Otras precauciones

La actividad farmacológica del Diclofenaco puede disminuir tanto la fiebre como la inflamación y por lo tanto reducir su utilidad como signos diagnósticos de determinadas patologías.

Se han reportado visión borrosa y disminuida, escotomas y/o alteración en la visión de los colores. Si un paciente desarrolla dichas alteraciones, mientras recibe Diclofenaco, se debe discontinuar el fármaco y someter al paciente a exámenes oftalmológicos.

En pacientes tratados con AINE, especialmente durante tratamientos prolongados, es aconsejable evaluar periódicamente los parámetros hematológicos a fin de detectar oportunamente la eventualidad de anemia u otras alteraciones asociadas a su uso. Como otros AINE Diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Tiamina – Piridoxina – Hidroxocobalamina

Los individuos sensibilizados por exposición profesional a Tiamina que les produjo dermatitis de contacto, pueden experimentar una recaída tras la administración de Tiamina

Se han producido en adultos casos de dependencia y abstinencia a la Piridoxina con dosis de 200 mg al día durante 30 días aproximadamente.

La administración continuada y a dosis elevadas de Piridoxina se ha asociado con efectos adversos de tipo neurológico consistentes en neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos.

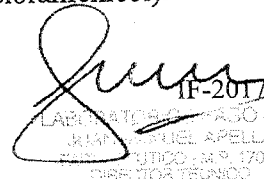
Se debe advertir a los pacientes del posible riesgo de fotosensibilidad que puede causar la Piridoxina, manifestándose con síntomas en la piel como erupción, ampollas y vesículas. Se requiere precaución o evitar la exposición a los rayos ultravioleta durante el uso de este medicamento.

Se han comunicado casos de shock anafiláctico y angioedema tras la administración parenteral de la Vitamina B12. Por este motivo se recomienda la administración de una dosis de prueba por vía intradérmica antes de administrar en aquellos pacientes que se sospeche que pudieran ser sensibles a esta vitamina.

Se ha descrito sensibilidad cruzada entre cianocobalamina e Hidroxocobalamina y en pacientes tratados con Hidroxocobalamina se ha informado de la aparición de anticuerpos al complejo Hidroxocobalamina - transcobalamina II.

En pacientes predispuestos, la administración de Hidroxocobalamina puede precipitar una crisis gotosa.

La respuesta terapéutica a la Vitamina B12 disminuye en situaciones tales como uremia, infecciones, déficit de hierro o ácido fólico y con la administración de medicamentos supresores de la médula ósea (ejemplo: cloranfenicol).


LABORATORIO BAGO S.A.
R.M. MIGUEL APELLA
CALLE 17015
DIRECCIÓN

La administración de Vitamina B12 puede enmascarar una policitemia vera porque la deficiencia de Vitamina B12 puede suprimir los signos de policitemia vera.

Interacciones medicamentosas

Diclofenaco

Aspirina y otros AINE: administración concomitante desaconsejada debido al efecto aditivo de nefropatía e irritación gástrica de la aspirina. Asimismo no se puede descartar la posibilidad de una disminución de los efectos farmacológicos, interacción documentada para otros AINE, en relación con su desplazamiento de la unión proteica y aumento de su metabolización.

Anticoagulantes: si bien los estudios no han mostrado interacción significativa con anticoagulantes del tipo de la warfarina, se recomienda precaución, ya que tal interacción ha sido comprobada con otros AINE. Debido a que las prostaglandinas desempeñan un rol importante en la hemostasia y los AINE a su vez afectan la función plaquetaria, el tratamiento anticoagulante oral concomitante con todos los AINE, incluido Diclofenaco, requiere una estricta vigilancia de los pacientes, para evaluar la necesidad de ajustar la dosis de los anticoagulantes.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal por AINE.

Digoxina, metotrexato, ciclosporina: Diclofenaco, al igual que otros AINE, puede afectar las prostaglandinas renales e incrementar las reacciones adversas de ciertos fármacos. La administración de Diclofenaco o el aumento de la dosis administrada puede incrementar las concentraciones séricas de digoxina y metotrexato y aumentar los efectos adversos renales de ciclosporina, particularmente si la función renal está alterada. En el caso de la digoxina, puede ser necesario controlar los niveles séricos de la misma.

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

Litio: el Diclofenaco puede disminuir la depuración renal de litio y elevar los niveles plasmáticos del mismo, con el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

Hipoglucemiantes orales: el Diclofenaco no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales ni altera los efectos de agentes hipoglucemiantes orales. No obstante, sin relación de causalidad establecida, se han reportado en la etapa poscomercialización, casos aislados en los cuales hubo tanto aumento como disminución del efecto de la insulina y de hipoglucemiantes orales durante el tratamiento concomitante. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

Diuréticos: el Diclofenaco, así como otros AINE, puede reducir su acción natriurética prostaglandino-dependiente e inhibir el aumento de la actividad plasmática de la renina luego de su administración, pudiendo asociarse con incremento de los niveles séricos de potasio, esto último en forma más acentuada con los diuréticos ahorradores de potasio.

Fármacos antihipertensivos: al igual que con otros AINE, el uso de Diclofenaco puede disminuir la acción antihipertensiva de fármacos empleados para el tratamiento de la hipertensión arterial como diuréticos, beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal tras instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica. Es particularmente importante en

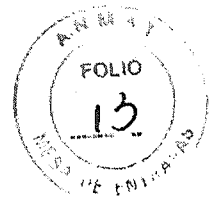
9

LABORATORIO
NADINA M.
FARM.

IF-2017-20922994-APN-
JUAN APELLA
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



el caso de tratamiento concomitante con diuréticos y IECA, debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

Antagonistas del calcio (verapamilo): se ha registrado en algunos estudios una disminución en su eficacia terapéutica por acción del Diclofenaco.

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.

Otros AINE y corticosteroides: la administración concomitante de Diclofenaco y otros AINE o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.

Quinolonas: existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINE.

Ceftriaxona: hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el Diclofenaco.

Inhibidores potentes de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe Diclofenaco junto con inhibidores potentes de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del Diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del mismo.

Fenitoína y fenobarbital: cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con Diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de la misma. En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos, luego del inicio del tratamiento con Diclofenaco.

Alcohol: se puede ver potenciada la toxicidad de los AINE.

Misoprostol: se puede ver potenciada la toxicidad con AINE.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina): hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica del Diclofenaco por reducción de su absorción.

Otros fármacos. en pequeños grupos de pacientes, la administración conjunta de azatioprina, sales de oro, cloroquina, d-penicilamina, prednisolona, doxiciclina, o digitoxina no afectó significativamente los niveles máximos ni los valores del ABC de Diclofenaco.

Unión a proteínas: estudios in vitro no revelan interferencia significativa del Diclofenaco con diversos fármacos, entre ellos, ácido salicílico, tolbutamida, prednisolona o warfarina; benzilpenicilina, ampicilina, oxacilina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol.

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

Tiamina

5-fluorouracilo: en pacientes en tratamiento con 5- fluorouracilo se podría producir deficiencia de Tiamina.

Medicamentos bloqueantes neuromusculares: podría aumentar su efecto.

Piridoxina

Cloranfenicol, hidralazina, corticoides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniazida, anticonceptivos orales, penicilamina y alcohol: pueden actuar como antagonistas de la Piridoxina, reducir los niveles de la misma y producir anemia o neuritis periférica o aumento de su excreción urinaria.

10

LABORATORIOS B...
CALLE...
CARR. PUERTO RICO - MP 17015
RECIBO TECNICO

IE-2017-20922994-APN-ERM#ANMAT

Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

Fenitoína y fenobarbital: la Piridoxina podría disminuir sus concentraciones plasmáticas.

Estrógenos: pueden aumentar las necesidades de Piridoxina.

Levodopa: no se debe usar simultáneamente con Piridoxina, ya que ésta acelera el metabolismo periférico de la levodopa, por lo que reduce su eficacia, a menos que la levodopa se asocie a un inhibidor de la enzima dopa-carboxilasa (ejemplo: carbidopa o benserazida).

Amiodarona: posible aumento de fotosensibilidad inducida por la amiodarona.

Hidroxicobalamina

Ácido ascórbico: posible pérdida del efecto de la Hidroxicobalamina.

Ácido paraaminosalicílico: disminución de los efectos terapéuticos de la Hidroxicobalamina.

Cloranfenicol parenteral: puede atenuar el efecto de la Vitamina B12.

Prednisona: potenciación del efecto de la Hidroxicobalamina en anemia perniciosa.

Formulaciones de potasio de liberación prolongada, colestiramina, colchicina, neomicina, aminosalicilatos: pueden reducir la absorción de Vitamina B12.

Ácido fólico: en dosis elevadas y continuas, puede reducir las concentraciones de Hidroxicobalamina en sangre.

Anticonceptivos orales: su uso puede hacer que se reduzcan las concentraciones séricas de vitamina B12.

Interacciones con pruebas de laboratorio: la Hidroxicobalamina interfiere con algunas determinaciones de laboratorio en las que se usan métodos colorimétricos pudiéndose obtener resultados erróneos (ejemplo: hematología, coagulación, parámetros urinarios); algunas determinaciones que pueden alterarse son: transaminasas, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina en suero y en orina, colesterol, glucosa, tiempo de protrombina, etc. Estas interferencias se deben al intenso color rojo de la Hidroxicobalamina.

Datos preclínicos de seguridad

Se realizaron estudios respecto de la toxicidad crónica en ratas, conejos y porcinos. En las ratas las dosis de 9,0 y 13,5 mg/kg/día de Diclofenaco produjeron leves daños en la mucosa gástrica y lesiones ulcerosas en el ciego. Durante el tratamiento con 15 mg/kg/día se observó en los conejos características típicas de una microcolestasis primaria y secundaria que indica la existencia de un daño hepático. En los porcinos, 5 mg/kg/día de Diclofenaco, dos veces por día también indujo daños en la mucosa gástrica.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratas a las que se administró Diclofenaco Sódico a más de 2 mg/kg/día han revelado no incrementar significativamente la incidencia de tumores. Hubo un pequeño incremento en la presencia de fibroadenoma mamario en ratas con dosis de 0,5 mg/kg/día, pero el incremento no fue significativo para este tipo de tumor.

Un estudio de 2 años de carcinogenicidad realizado en ratones empleando Diclofenaco a dosis por encima de 0,3 mg/kg/día en machos y 1 mg/kg/día en hembras, no reveló ningún potencial oncogénico.

El Diclofenaco no mostró actividad mutagénica en distintas pruebas *in vitro* e *in vivo*, incluyendo estudios cromosómicos y de anomalía nuclear; administrado a ratas machos y hembras a una dosis de 4 mg/kg/día no afectó la fertilidad.

Fertilidad

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

Embarazo, efectos teratogénicos

Primer y segundo trimestre de la gestación

LABORATORIO...
NACIONAL...
CALLE...
TELÉFONO...

Juan Manuel Apella
LABORATORIO... S.A.
JUAN MANUEL APELLA
DIRECTOR TÉCNICO - 317615
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-20922994-APN-DERM#ANMAT



Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

ANMAT
FOLIO
11
MINISTERIO DE SALUD

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

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

No existen datos suficientes sobre la utilización de Hidroxocobalamina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (efectos teratogénicos, embriocidas u otros). La administración de dosis elevadas de Piridoxina durante el embarazo (mayores de 100 a 200 mg al día) puede tener efectos adversos en la función neuronal propioceptiva en el desarrollo del feto y puede producir un síndrome de dependencia de Piridoxina en el neonato.

Tercer trimestre de la gestación

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

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

Consecuentemente, Diclofenaco, como otros AINE, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo

Parto y alumbramiento

No se conocen efectos del Diclofenaco sobre el trabajo de parto y alumbramiento en mujeres embarazadas. Sobre la base de lo que ocurre con otros AINE, no es posible descartar totalmente que el Diclofenaco pueda inhibir las contracciones uterinas y demorar el nacimiento.

Lactancia

Como otros AINE, Diclofenaco pasa a la leche materna, en pequeñas cantidades. Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que pueden ocurrir en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del producto, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Tiamina, Piridoxina e Hidroxocobalamina se distribuyen en la leche materna. Durante la lactancia no se puede descartar un riesgo para el lactante. La Piridoxina administrada en

H-2017-20922994-APN-IFERM#ANMAT
BAGÓ

madres en período de lactancia puede producir efectos supresores de la lactancia, dolor y/o aumento de las mamas.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 12 años de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

Estos pacientes sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE y particularmente hemorragias y perforaciones gastrointestinales. Además los AINE pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Se recomienda en estos pacientes utilizar la menor dosis efectiva.

Efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y de operar maquinarias

Aunque no se pudo comprobar que el medicamento afecte la capacidad de conducir automóviles o de operar maquinarias, no puede excluirse la posibilidad que se vea afectada la capacidad de reacción, dado que Diclofenaco puede producir efectos secundarios en el sistema nervioso central (por ejemplo: mareos, cansancio).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia, las más frecuentes primero. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Diclofenaco

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

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

Infecciones e infestaciones

Muy raras: absceso en el lugar de la inyección.

Frecuencia no conocida: necrosis en el lugar de la inyección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).

Muy raras: angioedema (inclusive edema facial).

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareos.

Raras: somnolencia.

LABORATORIO
SISDIN

[Firma]
IF-2017-20922994-APN-DERM#ANMAT
LABORATORIO... S.A.
Buenos Aires, Argentina
2017-08-15 10:15:00
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

Muy raras: parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular.

Trastornos oculares

Muy raras: alteraciones visuales, visión borrosa, diplopia.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

Muy raras: tinnitus, alteración del oído.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes:* infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico.

Trastornos vasculares

Muy raras: hipertensión, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: asma (inclusive disnea).

Muy raras: neumonitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito.

Raras: gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal (con o sin sangrado o perforación).

Muy raras: colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis.

Frecuencia desconocida: colitis isquémica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: aumento de las transaminasas séricas.

Raras: hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.

Casos aislados: hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción cutánea.

Raras: urticaria.

Muy raras: dermatitis ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eczema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schonlein, prurito.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: fallo renal agudo, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis túbulo-intersticial, necrosis papilar renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección.

Raras: edema, necrosis en el lugar de la inyección.

* 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 cerebro vascular) asociado al uso de Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo

Tiamina-Piridoxina-Hidroxocobalamina

Trastornos del sistema nervioso:

INFORMACIÓN
NADINA S. R. L.
FARMACIA S. R. L.
C.A. DE FARMACIAS

[Firma]
IF-2017-20922994-APN-DEERM#ANMAT

14
Bagó
Ética al servicio de la salud



Muy frecuentes: astenia, mareo y cefalea.

Frecuentes: incoordinación.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuente: náuseas y vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Rara: prurito, erupción cutánea, urticaria.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad. Se ha informado la aparición de reacciones anafilácticas, con distress respiratorio, prurito, inquietud, sudor, taquicardia y dolor abdominal; angioedema y reacciones similares a éste. La administración repetida de Tiamina puede provocar la aparición de hipersensibilidad tardía con dermatitis de contacto por previa exposición ocupacional.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuente: dolor, prurito o erupción en el lugar de la inyección, sensación de hinchazón en todo el cuerpo. Endurecimiento en el sitio de inyección.

Otras reacciones adversas que se han notificado con la utilización de los principios activos del medicamento, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud al ser notificadas estas reacciones voluntariamente son:

Trastornos cardíacos:

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar, al comienzo de la aplicación parenteral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Se ha informado de la aparición de algún caso de trombocitopenia púrpura. El tratamiento parenteral con Vitamina B12 puede enmascarar signos de policitemia vera; esta condición puede estar suprimida en presencia de déficit de Vitamina B12.

Trastornos del sistema nervioso:

Mareos, agitación, neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos en tratamiento prolongado con Piridoxina y más frecuentemente con dosis elevadas; la neuropatía sensorial puede incluir parestesias y reducción de la propiocepción; los síntomas neuropáticos generalmente disminuyen tras la interrupción del tratamiento; con frecuencia desconocida se podría producir un síndrome de dependencia y abstinencia de Piridoxina, que es más probable cuanto mayores son las dosis y en períodos de tiempo superiores a 1 mes; ocasionalmente la Piridoxina podría producir insomnio y con altas dosis afectación de la memoria.

Trastornos oculares:

Hinchazón, irritación, enrojecimiento en los ojos. En algunos pacientes con enfermedad de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico) se ha informado de la aparición de una rápida progresión de la atrofia óptica durante la administración de Vitamina B12.

Trastornos renales y urinarios:

Cambios en el color y olor de la orina.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Rinitis, resfriado común, dolor de garganta y disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Molestias abdominales, ocasionalmente diarrea moderada, pérdida de apetito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Grandes dosis de Piridoxina pueden producir fotosensibilidad, con cambios en la piel como lesiones vesiculares y ampollares (dermatitis bullosa), *rash*, eritema, erupción o prurito, porque podrían inducir un defecto metabólico que afecta a la integridad de la estructura de la piel.

RECEIVED
NACIONAL DE CONTROL
DE CALIDAD DE LOS
FARMACOS

[Signature]
IE-2017-20922994-APN-ERM#ANMAT
EL APELLA



Se ha descrito un caso de aparición de rosácea fulminans tras la ingestión diaria durante unas 2 semanas de suplementos de Vitaminas B (piodermia facial, con nódulos confluentes, papulopústulas y seborrea en cara y cuello).

Se ha informado de casos individuales de acné o eczema tras altas dosis de Vitamina B12 por vía parenteral.

Trastornos endocrinos:

La Piridoxina administrada a madres en periodo de lactancia puede producir efectos supresores de la lactancia, dolor y aumento del tamaño de las mamas.

Trastornos psiquiátricos:

Ansiedad o nerviosismo.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante una ingestión accidental o sobredosis corresponde el tratamiento de la intoxicación aguda con AINE, esencialmente vigilancia médica y medidas sintomáticas. La sobredosis no produce un cuadro clínico característico. En caso de sobredosificación, se pueden observar los siguientes síntomas: vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, *tinnitus* o convulsiones. En el caso de sobredosis significativa es posible que se produzca fallo renal agudo y daño hepático. En relación a las vitaminas del grupo B en raras ocasiones puede aparecer shock anafiláctico. La administración durante largo tiempo de dosis excesivas de Piridoxina se ha asociado con el desarrollo de neuropatías periféricas graves, como neuropatías sensoriales y síndromes neuropáticos. Puede aparecer fotosensibilidad con lesiones en la piel. Puede aparecer dolor de cabeza, somnolencia, letargo, trastornos respiratorios.

Las medidas terapéuticas habituales en caso de sobredosificación son las siguientes: las complicaciones tales como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria requieren vigilancia médica y tratamiento sintomático. Las medidas terapéuticas específicas, como la diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente ineficaces para eliminar los AINE, en razón de su unión proteica elevada y su importante metabolización.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

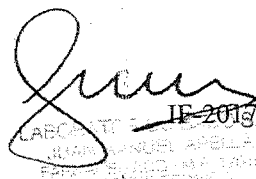
PRESENTACIONES: Envases conteniendo 3, 6, 10 y 100 frascos-ampolla y 3, 6, 10 y 100 ampollas, siendo ésta última presentación para uso hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. No conservar en heladera.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, DIOXAFLEX COMPLEX DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NACIONAL Y CHRYSLER
BARRIO DE LOS ANDES
C.A. 11000


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NACIONAL Y CHRYSLER
BARRIO DE LOS ANDES
C.A. 11000

IF-2013-20922994-APN-FERM#ANMAT

Bagó

Ética al servicio de la salud



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 55.669
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bagó

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JEAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

IE 2017-20922994-APN-GERM#ANMAT

Bagó

Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20922994-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Septiembre de 2017

Referencia: prospectos 9829,17-8 Certif 55.669

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.19 12:35:21 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.19 12:35:21 -03'00'

UNIMAT



Su administración está reservada principalmente para los casos agudos serios y cuando la vía oral no es viable o no se la considera de primera elección.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR DIOXAFLEX COMPLEX

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

No use **Dioxaflex Complex** si:

- Es alérgico (hipersensible) al Diclofenaco, a la Hidroxocobalamina, Tiamina o Piridoxina o a cualquiera de los demás componentes del medicamento, incluyendo el cobalto.
- Es alérgico o ha tenido reacciones alérgicas a la aspirina u otros analgésicos (medicamentos para tratar el dolor) o antiinflamatorios similares. Las reacciones pueden incluir asma (dificultad para respirar), urticaria (reacción alérgica en la piel con aparición de ronchas y picazón), rinitis aguda (inflamación de la mucosa nasal) o hinchazón de los labios o párpados. Si cree que puede ser alérgico consulte a su médico.
- Padece actualmente una úlcera o hemorragia de estómago o intestino o ha tenido dos ó más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados relacionados con tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroides.
- Padece de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa activa (enfermedades que producen diarrea con o sin sangre y dolor abdominal).
- Padece una enfermedad cardíaca establecida y/o una enfermedad cerebrovascular, por ejemplo, si ha tenido un ataque al corazón, accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT) u obstrucción en los vasos sanguíneos del corazón o del cerebro, o una operación para eliminar alguna obstrucción o hacerle un bypass coronario.
- Tiene o ha tenido problemas con la circulación sanguínea (enfermedad arterial periférica).
- Padece una enfermedad grave de los riñones, del hígado o insuficiencia severa de la función del corazón no controlada.
- Presenta alteraciones en la coagulación de la sangre o está tomando medicamentos usados para evitar la formación de coágulos (anticoagulantes).
- Padece la enfermedad de Leber (enfermedad hereditaria que provoca pérdida de visión), o ambliopía tabáquica (disminución de la agudeza visual) porque podría agravarse su condición.
- Está en tratamiento con levodopa (medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson).
- Padece policitemia vera (una enfermedad caracterizada por incremento de las células sanguíneas, principalmente de los glóbulos rojos), dado que este medicamento puede enmascarar los síntomas.
- Si padece psoriasis (enfermedad inflamatoria de la piel, que ocasionalmente también afecta a las articulaciones, y que provoca enrojecimiento, descamación, dolor e hinchazón de las articulaciones).
- Se encuentra embarazada o amamantando a su bebé.

Tenga especial cuidado con Dioxaflex Complex si:

- Ha tenido o desarrolla una úlcera, hemorragia o perforación de estómago o de intestino pudiéndose manifestar por un dolor abdominal intenso o persistente y/o por heces de color negro o incluso cursar sin síntomas previos de alerta. Este riesgo es mayor al usar dosis altas, en los ancianos y en pacientes debilitados. Consulte a su médico inmediatamente en caso de presentar algunos de estos síntomas. Su médico le puede recomendar en estos casos comenzar el tratamiento con la menor dosis efectiva y asociar un medicamento protector del estómago.

2

UNIMAT
NYCIBK

IF-2017-20923083-APN-**DERM#ANMAT**
REGISTRADO EN LA
SECRETARÍA DE SALUD
COMUNICACIONES Y
TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

- Tiene problemas cardíacos, antecedentes de ataques cerebrales o piensa que puede tener riesgo de sufrir estas patologías (por ejemplo si tiene la presión arterial alta, insuficiencia cardíaca descompensada, trastornos en la circulación, sufre diabetes, tiene aumentado el colesterol, o es fumador) debe consultar este tratamiento con su médico, ya que los medicamentos que contienen Diclofenaco como **Dioxaflex Complex** se pueden asociar con un leve aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos (“infarto de miocardio”) o cerebrales (“accidente cerebrovascular”), especialmente cuando se emplean en dosis altas y en tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendados. Asimismo este tipo de medicamentos pueden producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o presión arterial elevada (hipertensión arterial). Acuda inmediatamente a su médico si presenta dolor de pecho, dificultad para respirar, debilidad, dificultad para hablar o moverse.
 - Presenta alteraciones previas de la función de los riñones, insuficiencia en la función del corazón o del hígado, usa diuréticos o es de edad avanzada, ya que puede presentar mayor riesgo de efectos secundarios sobre los riñones.
 - Presenta síntomas de reacciones alérgicas como dificultad para respirar o tragar, hinchazón de labios, lengua y garganta o cuerpo en general, disminución de la presión de la sangre, palpitaciones o desmayo. Debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con **Dioxaflex Complex** y contactar con su médico o acudir inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano.
 - Le aparece una erupción en la piel (incluidas lesiones de las mucosas de, por ejemplo, la boca, la garganta, la nariz, los ojos y los genitales, como ampollas, descamación o sangrado). Debe interrumpir el tratamiento con **Dioxaflex Complex** y consultar a su médico inmediatamente.
 - Presenta signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (por ejemplo náuseas, vómitos, fatiga, prurito, coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos, erupción en la piel), consulte a su médico dado que el tratamiento debe ser discontinuado por precaución.
 - Está tomando otros medicamentos antiinflamatorios, incluyendo aspirina, anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios del tipo de la aspirina, otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo de hemorragias como corticoides o medicamentos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
 - Presenta asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio.
 - Presenta enfermedad del hígado, o trastornos hemorrágicos u otros trastornos de la sangre incluyendo porfiria hepática (enfermedades metabólicas, generalmente hereditaria).
 - Hubiese padecido con anterioridad una alergia a la Tiamina al contacto con su piel (dermatitis de contacto) por motivos profesionales, dado que podría sufrir una recaída con la administración de este medicamento.
 - Tiene predisposición a padecer gota (enfermedad por depósitos de cristales de ácido úrico en las articulaciones con dolor e inflamación) debe tener precaución porque la Hidroxocobalamina puede precipitar una crisis gotosa.
 - Se expondrá al sol por tiempo prolongado o a lámpara de rayos ultravioleta (UVA) ya que la Piridoxina puede aumentar la sensibilidad a la luz produciendo lesiones en la piel.
- Consulte a su médico si presentara alguna de las situaciones mencionadas.

Uso de **Dioxaflex Complex** con otros medicamentos

ORIGINAL

ANMAT
FOLIO
24
SECRETARÍA DE SALUD

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta o derivados de hierbas.

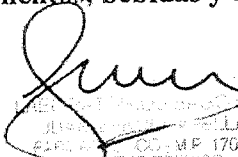
Ciertos medicamentos pueden interferir con **Dioxaflex Complex**, en estos casos puede ser necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de ellos.

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

- Medicamentos inhibidores de la recaptación de la serotonina (para tratar algunos tipos de depresión o ansiedad).
- Otros medicamentos del mismo grupo del Diclofenaco, como la aspirina o el ibuprofeno o cualquier otro AINE.
- Medicamentos anticoagulantes de administración oral (para prevenir la formación de coágulos en la sangre). Su médico deberá controlar los parámetros de coagulación cuando empiece o termine el tratamiento con **Dioxaflex Complex**.
- Medicamentos del tipo de los corticoides (medicamentos para tratar y aliviar inflamaciones o en enfermedades autoinmunes).
- Medicamentos que contienen metotrexato (para tratar una enfermedad denominada artritis reumatoidea y algunos tipos de cáncer).
- Medicamentos que contienen ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, ciclofosfamida, mercaptopurina (usados durante los trasplantes de órganos o el tratamiento de algunos tipos de cáncer), 5-fluorouracilo (para el tratamiento de algunos tipos de cáncer), colchicina (tratamiento de la gota).
- Medicamentos para tratar problemas del corazón como amiodarona, digoxina o verapamilo; puede ser necesario que su médico controle los niveles de digoxina en la sangre.
- Medicamentos utilizados para tratar la diabetes; su médico puede requerir controlar los niveles de glucosa en la sangre.
- Medicamentos para aumentar la cantidad de orina (diuréticos).
- Medicamentos anticonvulsivantes (utilizados para tratar los ataques epilépticos) como el fenobarbital o la fenitoína. Si está tomando fenitoína, su médico puede requerir controlar los niveles de fenitoína en la sangre.
- Medicamentos empleados para el tratamiento de la presión arterial elevada como beta-bloqueantes, hidralazina, isoniazida, o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).
- Medicamentos que contienen un antibiótico denominado trimetoprima (para prevenir y tratar enfermedades del tracto urinario u otras infecciones bacterianas).
- Medicamentos que contienen cloranfenicol, quinolonas, ceftriaxona, neomicina (para tratar las infecciones por bacterias), voriconazol (un medicamento utilizado en el tratamiento de infecciones por hongos), isoniazida, ácido paraaminosalicílico, aminosalicilatos (antibióticos empleados para el tratamiento de la tuberculosis) o penicilamina.
- Medicamentos que contienen misoprostol (para tratar las úlceras de estómago).
- Medicamentos que contienen colestiramina (para disminuir los niveles de colesterol en sangre).
- Levodopa (medicamento para el tratamiento del Parkinson).
- Anticonceptivos orales.
- Formulaciones de potasio de liberación prolongada.
- Ácido ascórbico (antioxidante), ácido fólico (usado para el tratamiento de algunas anemias).

Uso de Dioxaflex Complex con alimentos, bebidas y alcohol

4


SECRETARÍA DE SALUD
C. M. P. 17015
COORDINADOR TÉCNICO

IF-2017-20923083-APN-TERM#ANMAT

**Bago**

Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



La ingesta de bebidas alcohólicas junto con este medicamento puede aumentar su toxicidad.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 12 años de edad por lo cual no debe administrarse a este grupo de pacientes.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles que el resto de adultos a las lesiones de estómago y duodeno inducidas por AINE. Además los AINE pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos para reducir la presión arterial. Se recomienda en estos pacientes utilizar la menor dosis efectiva.

Fertilidad

Las pacientes que quieren quedar embarazadas deben tener en cuenta que los medicamentos del tipo de Diclofenaco se han asociado a una disminución de la capacidad para concebir.

Embarazo

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. Debido a que la administración de medicamentos del tipo de Diclofenaco se ha asociado a un aumento del riesgo de sufrir anomalías congénitas / abortos no se recomienda la administración del mismo durante el primer y segundo trimestre del embarazo salvo que se considere estrictamente necesario. En estos casos la dosis y duración se limitará al mínimo posible.

En el tercer trimestre la administración de Diclofenaco está contraindicada.

Lactancia

No deberá tomar **Dioxaflex Complex** si usted está amamantando, o debe suspender la lactancia si el medicamento es estrictamente necesario para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

Este medicamento puede producir somnolencia, mareos o cansancio en algunos pacientes. Evitar conducir y/o utilizar máquinas durante el tratamiento con **Dioxaflex Complex**.

3. CÓMO USAR DIOXAFLEX COMPLEX

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico incluso si difieren de las descritas en esta información.

Dosis habitual: 1 frasco-ampolla por día, durante 2 a 3 días, por vía intramuscular profunda.

Dosis máxima: 1 frasco-ampolla cada 12 horas, por vía intramuscular profunda, durante un tiempo máximo de 2 días.

De ser necesario se puede continuar el tratamiento por vía oral.

Modo de preparación

Tomar el contenido de la ampolla preferentemente con una jeringa de 5 ml provista de aguja 40/8 o 25/6, apoyando la misma sobre una pared de la ampolla, con el fin de introducir la menor cantidad de aire posible. No debe quedar ningún espacio de aire contenido en la jeringa. Introducir el contenido de la jeringa en el frasco-ampolla que contiene el liofilizado (polvo) ubicado en posición horizontal, apoyando nuevamente la aguja sobre una de las paredes. Agitar moderadamente hasta obtener una solución homogénea. Una vez preparado el inyectable debe ser usado inmediatamente.

Modo de aplicación

Para disminuir al mínimo los riesgos de molestias en el lugar de inyección o efectos adversos locales, se recomienda cumplir cuidadosamente las reglas de aplicación de inyectables, en especial:

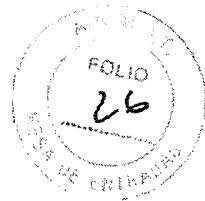
LABORATORIO BAGO S.A.
CALLE DEL APUELLA
CAROLINA, P.R. 00981
TEL. (787) 833-1212
CORREO: BAGO@BAGO.COM

IE-2017-20923083-APN-ERM#ANMAT

Bago

Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



- Cuidadosa desinfección del sitio de aplicación.
- Cuidar la asepsia (limpieza) durante la manipulación.
- Aplicar lo más profundamente posible.
- Inyectar en forma lenta.
- Masajear suavemente la zona para facilitar la distribución del líquido.

Si usa más Dioxaflex Complex del que debiera

Dada la vía de administración de este medicamento, no es probable que se produzcan cuadros de sobredosis.

En caso de sobredosis o de ingesta accidental, contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si olvidó tomar Dioxaflex Complex

No se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Dioxaflex Complex** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Informe a su médico si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:

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

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, mareos, vértigo, náuseas, vómitos, diarreas, indigestión o sensación de acidez, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito, alteraciones en los resultados de los análisis de sangre que evalúan el funcionamiento del hígado (aumento de enzimas del hígado), erupción en la piel, reacción de induración o dolor en el lugar de la inyección.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): palpitaciones, dolor en el pecho repentino (síntomas de infarto de miocardio o de un ataque al corazón), respiración entrecortada, dificultad para respirar acostado, hinchazón de pies y piernas (signos de insuficiencia cardíaca). Deje de usar **Dioxaflex Complex** y consulte inmediatamente con su médico si advierte estos síntomas.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas): hinchazón en la cara, ojos, o lengua, dificultad para tragar, silbidos, ronchas y picazón generalizado, erupción en la piel, fiebre, dolor abdominal, molestias u opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareos, disminución de la presión arterial, desmayo (reacción alérgica grave). Dolor de estómago, diarrea con sangre, úlcera gástrica o intestinal con o sin sangrado o perforación (vómitos de sangre y aparición de sangre en heces). Hepatitis con o sin coloración amarillenta. Deje de usar **Dioxaflex Complex** y consulte inmediatamente con su médico si advierte estos síntomas.

Otros efectos adversos raros: somnolencia, asma, alteración de la función del hígado, picazón, erupción de la piel, aparición de ronchas (urticaria), retención de líquidos con hinchazón (edema), aparición de una costra negra en la piel en el sitio de aplicación.

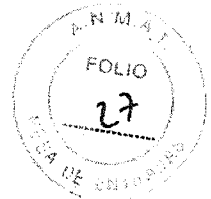
Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas): signos o síntomas de disminución de algunos tipos de células de la sangre como cansancio, dolor de cabeza, falta de aire al hacer ejercicio, mareos, palidez (anemia), infecciones frecuentes con fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (leucopenia), sangrados o aparición de moretones (trombocitopenia). Meningitis (inflamación de las membranas que envuelven al

6

IF-2017-20923083-APN/DERM#ANMAT



ORIGINAL



cerebro) con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, rigidez del cuello o sensibilidad extrema a la luz brillante. Dificultad para respirar, silbidos (neumonitis). Dolor intenso en la parte alta del abdomen, náuseas, vómitos y pérdida de apetito (signos de pancreatitis). Reacciones graves en la piel con erupción, enrojecimiento, ampollas en los labios, boca u ojos, descamación de la piel, acompañado de fatiga, náuseas, pérdida de apetito, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, tos o dolor en el cuerpo (síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica). Anomalías del funcionamiento de los riñones que provocan hinchazón en pies o piernas y disminución súbita de la cantidad de orina (insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, necrosis papilar renal), sangre en orina (hematuria), espuma en orina (proteinuria, síndrome nefrótico). Deje de usar **Dioxaflex Complex** y consulte inmediatamente con su médico si advierte estos síntomas.

Otros efectos adversos muy raros: hinchazón en la cara. Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, reacciones psicóticas (excitabilidad, alucinaciones, delirios). Sensación de hormigueo, trastornos de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, trastornos del gusto, accidente cerebrovascular (ACV). Alteraciones visuales, visión borrosa, visión doble. Zumbidos en los oídos. Hipertensión (presión arterial alta), vasculitis (inflamación de las paredes de los vasos). Empeoramiento de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Constipación, hinchazón de la lengua (glositis), inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis), problemas para tragar (alteración esofágica). Erupción generalizada (eczema) enrojecimiento (eritema y eritema multiforme), descamación de la piel (dermatitis exfoliativa), pérdida de cabello, alergia al sol (reacción de fotosensibilidad), aparición de moretones (púrpura), picazón. Infección en el lugar de la inyección.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): cólicos abdominales leves y dolor abdominal a la palpación que comienza poco después de iniciar el tratamiento seguido de sangrado rectal o diarrea con sangre observadas normalmente dentro de las 24 horas posteriores a la aparición del dolor abdominal. Lesión (necrosis) de los tejidos en el lugar de inyección.

Casos aislados: anomalías en el funcionamiento del hígado que provocan coloración amarillenta en piel y blanco de los ojos, fiebre, dolor abdominal y moretones (insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática). Deje de usar **Dioxaflex Complex** y consulte inmediatamente con su médico si advierte estos síntomas.

Los efectos adversos que se han notificado con el uso de Tiamina, Priridoxina, Hidroxocobalamina son los siguientes:


Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): Cansancio, mareo y dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): Dificultad para coordinar los movimientos.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): náuseas, vómitos. Erupción en la piel, aparición de ronchas (urticaria). Dolor, picazón, erupción, quemazón o endurecimiento del sitio de administración. Sensación de hinchazón en todo el cuerpo.

Reacciones anafilácticas (alérgicas) con la inyección de Hidroxocobalamina y Tiamina, con síntomas como dificultad respiratoria grave (distress respiratorio), picazón, inquietud, sudor, aumento de los latidos del corazón, disminución de la presión arterial; otros síntomas más graves, como rápida hinchazón de la piel y mucosas (angioedema o reacción similar). Deje de usar **Dioxaflex Complex** y consulte inmediatamente con su médico si advierte estos síntomas. La administración repetida de Tiamina puede provocar recaídas en reacciones alérgicas de la piel (dermatitis de contacto) en personas alérgicas a esta vitamina.

INDUSTRIAL S.A.
FARMACIA S.A.
FARMACIA S.A.


#2017-20923083-APN-TERM#ANMAT


Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

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

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas): picazón, erupción en la piel, ronchas rojo-rosados acompañados de quemazón o picazón (urticaria).

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): se podría producir al comienzo de la administración parenteral afectación de la función del corazón y dificultad para respirar por acumulación de líquido en los pulmones (edema pulmonar).

Se ha informado de la aparición de algún caso de alteración en el número de plaquetas o glóbulos rojos de la sangre. El tratamiento por inyección intramuscular puede enmascarar signos de policitemia vera; esta condición puede estar suprimida en presencia de déficit de Vitamina B12.

En tratamiento prolongado con Piridoxina pueden producirse mareos, agitación, hormigueos y disminución de la sensibilidad (alteraciones en el tacto), entumecimiento en pies y manos y alteraciones al caminar, que generalmente disminuyen al interrumpirse el tratamiento. Insomnio. Con altas dosis de Piridoxina puede observarse afectación de la memoria, dependencia y síndrome de abstinencia.

Hinchazón, irritación, enrojecimiento en los ojos. Empeoramiento de la enfermedad de Leber (enfermedad hereditaria que provoca pérdida de visión).

Cambios en el color y olor de la orina.

Goteo nasal, resfriado común o dolor de garganta.

Molestias digestivas como molestias abdominales, diarrea transitoria moderada, pérdida del apetito.

Grandes dosis de Piridoxina pueden producir sensibilidad a la luz solar, con aparición de ampollas, erupción o picazón.

Se ha dado algún caso de afección con nódulos y pus en la cara y el cuello.

Se ha informado de casos individuales de acné o eczema (erupción en la piel) tras altas dosis de vitamina B12 en inyección.

La Piridoxina administrada a madres en periodo de lactancia puede suprimir la salida de leche, producir dolor y aumento del tamaño de las mamas.

Ansiedad o nerviosismo.

5. CONSERVACIÓN DE DIOXAFLEX COMPLEX

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. No conservar en heladera. No utilice Dioxaflex Complex después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Dioxaflex Complex

Los principios activos son Diclofenaco Sódico, Tiamina Clorhidrato (Vit. B1), Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6) e Hidroxocobalamina (como Hidroxocobalamina Sulfato) (Vit. B12). Cada frasco-ampolla contiene: Tiamina Clorhidrato (Vit. B1) 100 mg, Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6) 100 mg, Hidroxocobalamina (como Hidroxocobalamina Sulfato) (Vit. B12) 9,934 mg (*).

Cada ampolla contiene: Diclofenaco Sódico 75 mg. Los demás componentes de la formulación son: Polietilenglicol 400, Agua para Inyectables c.s.p. 3 ml.

(*) 9,934 mg de Hidroxocobalamina es equivalente a 10,000 mg de Cianocobalamina

Aspecto del producto y contenido del envase

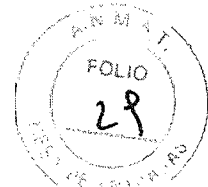
Cada envase contiene 3, 6 y 10 frascos-ampolla y 3, 6 y 10 ampollas.

MADEIRA A. HERRERA
FARMACIA

IF-2017-20923083-APN-
APELLA
MP 17015

8
Bago
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, DIOXAFLEX COMPLEX DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional o ante cualquier duda referida a la seguridad del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216,

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 55.669
Información para el paciente autorizada por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bagó

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

IF-2017-20923083-APN-ERM#ANMAT

JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó

Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20923083-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Septiembre de 2017

Referencia: inf pacientes 9829-17-8 Certif 55.669

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.19 12:35:36 -0300

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.19 12:35:36 -0300