



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

Disposición

Número: DI-2017-11238-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-007736-17-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007736-17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NERVO XEDENOL / DICLOFENAC SODICO – TIAMINA MONONITRATO (VITAMINA B1) – PIRIDOXINA CLORHIDRATO (VITAMINA B6) – CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B12), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC SODICO 50,00 mg – TIAMINA MONONITRATO (VITAMINA B1) 48,53 mg – PIRIDOXINA CLORHIDRATO (VITAMINA B6) 50,00 mg – CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B12) 0,25 mg; aprobada por Certificado N° 56.763.

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.

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 BALIARDA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NERVO XEDENOL / DICLOFENAC SODICO – TIAMINA MONONITRATO (VITAMINA B1) – PIRIDOXINA CLORHIDRATO (VITAMINA B6) – CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B12), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC SODICO 50,00 mg – TIAMINA MONONITRATO (VITAMINA B1) 48,53 mg – PIRIDOXINA CLORHIDRATO (VITAMINA B6) 50,00 mg – CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B12) 0,25 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-20110942-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.763, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

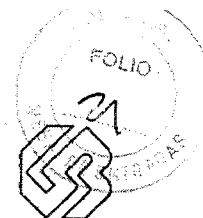
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007736-17-3

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.11.01 12:34:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELÉCTRICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117504
Date: 2017.11.01 12:34:05 -03'00'



BALIARDA S.A

Proyecto de Prospecto
NERVO XEDENOL
DICLOFENAC SODICO
VIT B1 (TIAMINA)
VIT B6 (PIRIDOXINA)
VIT B12 (CIANOCOBALAMINA)

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac sódico	50,00 mg
Tiamina mononitrato (vitamina B1)	48,53 mg
Piridoxina clorhidrato (vitamina B6)	50,00 mg
Cianocobalamina (vitamina B12)	0,25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, povidona, polietilenglicol 6000, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, propilenglicol, laca aluminica rojo punzó, polvo de celulosa, lactosa monohidrato, c.s.p 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA

Antiinflamatorio. Analgésico. Antineurítico. (Cod. ATC: M01AB55)

INDICACIONES

Afecciones inflamatorias dolorosas no reumáticas con componente neurítico.

Procesos inflamatorios musculoesqueléticos (lumbalgia, ciatalgia, cervicalgia, poliartritis crónica, artrosis, espondiloartrosis, reumatismo extraarticular, ataque agudo de gota).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

Diclofenac: antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido fenilacético, del grupo de los ácidos arilcarboxílicos. Ejerce acciones antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antiagregante plaquetaria, a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la inflamación, del dolor y de la fiebre.

Tiamina (vitamina B1): interviene en el metabolismo de los carbohidratos, como coenzima en la decarboxilación de los cetoácidos y en la utilización de la pentosa. Los requerimientos de vitamina B₁ dependen directamente del metabolismo energético. Está directamente relacionada con la excitabilidad de los nervios.

Piridoxina (vitamina B6): es convertida en los eritrocitos, en fosfato de piridoxal y en menor medida en fosfato de piridoxamina, que actúan como coenzimas en varias funciones metabólicas de la célula.

ALEJANDRO SARAFUGLI

Apoderado

página 1 de 11

Lt. Marcelo G. Tassone
Co-Director Téc.
Maticulac N° 12527



BALIARDA S.A.

utilización de proteínas, lípidos y carbohidratos. Piridoxamina está involucrada en la conversión de triptofano a niacina o serotonina, en el clivaje de glucógeno a glucosa 1-fosfato, en la conversión de oxalato a glicina, en la síntesis de GABA dentro del SNC y en la síntesis del grupo hemo.

Cianocobalamina (vitamina B₁₂): coenzima en diversas funciones metabólicas. Se requiere para el crecimiento y replicación celular normal, el metabolismo de algunos aminoácidos, la síntesis de mielina y la integridad del sistema nervioso y mantenimiento de la eritropoyesis normal. A dosis elevadas (farmacológicas), la experimentación clínica ha demostrado un marcado efecto antineurítico.

FARMACOCINETICA

Diclofenac:

Absorción: la absorción de diclofenac por vía oral es rápida y completa. Debido al efecto de primer paso hepático, solo el 50% de la dosis absorbida se encuentra disponible sistémicamente. La C_{max} se alcanza luego de 2 horas de su administración. La ingesta simultánea con alimentos provoca un retraso en la absorción de 1 a 4,5 horas y una reducción aproximadamente del 20% en la C_{max}.

Distribución: el volumen de distribución aparente es de 1.4 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es de un 99% (especialmente a la albúmina). Diclofenac penetra en el líquido sinovial, donde alcanza su concentración máxima entre las 2-4 horas después de haberse alcanzado la C_{max}, y se mantiene en niveles superiores a los séricos por alrededor de 12 horas.

Metabolismo y eliminación: diclofenac sufre biotransformación hepática, siendo su principal metabolito el 4-hidroxi-diclofenac, el cual posee una débil actividad farmacológica. Diclofenac y sus metabolitos sufren glucuronidación y sulfatación seguidos de excreción biliar.

Aproximadamente el 65% de la dosis absorbida se excreta en la orina y aproximadamente el 35% se excreta como sustancia inalterada y en forma de metabolitos, a través de la bilis.

La vida media de eliminación de diclofenac inalterado es de aproximadamente 2 horas.

Tiamina (vitamina B₁): se absorbe rápida y completamente a nivel intestinal en la parte superior del duodeno, por absorción activa y difusión pasiva, y difunde por todos los tejidos. No se acumula en caso de exceso de aporte. La eliminación es urinaria principalmente en forma de metabolitos. La vida media de eliminación depende de la dosis administrada.

Piridoxina (vitamina B₆): la absorción de piridoxina se efectúa en la porción superior del intestino delgado por difusión pasiva. Por intermedio de la kinasa piridoxálica dependiente de ATP, piridoxina se transforma rápidamente en fosfato de piridoxal y en fosfato de piridoxamina, dos formas activas, que son almacenadas principalmente en el hígado. Fosfato de piridoxal constituye al menos el 60 % de la vitamina B₆ circulante; y se encuentra totalmente unido a proteínas plasmáticas. En el hígado, piridoxal libre, es oxidado a ácido 4-piridóxico, y luego eliminado en la orina. Una parte de vitamina B₆ es eliminada en las heces. La vida media de eliminación (15 – 20 días) disminuye al aumentar la dosis. Piridoxal atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

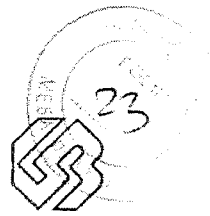
ALEJANDRO SARAFUGLE

Apoderado

IF-2017-20110942-APN-DERM#ANMAT

página 2 de 11

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matricula N° 12527



BALIARDA S.A

Cianocobalamina (vitamina B₁₂):

Absorción: luego de su administración por vía oral se une al factor intrínseco cuando atraviesa el estómago. El complejo FI-vitamina B₁₂ se absorbe de forma irregular en la mitad inferior del íleon, mediante la unión a receptores específicos. A su vez, una porción de la vitamina B₁₂ es absorbida independientemente del FI por difusión pasiva. Por vía intramuscular se absorbe rápidamente alcanzándose el pico de concentración plasmática a la hora de su administración.

Distribución: se une de manera específica a la transcobalamina II (TCII), una beta-globulina específica. El hígado, la médula ósea y otras células captan rápidamente al complejo vitamina B₁₂ - TCII. Se acumula en el hígado (90%) del cual se liberará cuando se precise para cumplir con sus funciones metabólicas específicas.

Metabolismo y eliminación: se excreta por la bilis y pasa a la circulación enterohepática hasta en un 50%. Una pequeña porción de la dosis absorbida es excretada en la orina durante las primeras 8 horas. La vida media de eliminación es de aproximadamente 6 horas.

La vitamina B₁₂ atraviesa la barrera placentaria y es excretada en la leche materna.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos: la farmacocinética de diclofenac en pacientes pediátricos no ha sido evaluada.

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal, el ABC y la tasa de eliminación de diclofenac son comparables con las de pacientes con función renal normal.

Otras: la respuesta terapéutica a la vitamina B₁₂ puede verse disminuida en situaciones tales como uremia, infecciones, déficit de hierro o ácido fólico.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis y duración del tratamiento se establecerá individualmente según el criterio médico, en función del cuadro clínico y las características del paciente.

Como posología media de orientación se aconseja:

Adultos y niños mayores de 12 años: la dosis recomendada es de 1 a 3 comprimidos por día.

Modo de administración:

Los comprimidos deben ingerirse sin masticar, con abundante agua, junto con las comidas.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada puede ser necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de diclofenac.

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, no se requiere un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal severa, no se recomienda el uso de diclofenac.

Pacientes de edad avanzada: debido a que los pacientes de edad avanzada pueden ser propensos a desarrollar problemas cardíacos, gastrointestinales y renales, se recomienda iniciar el tratamiento con la menor dosis posible.

CONTRAINDICACIONES:

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2017-20110942-APN-DERM#ANMAT

página 3 de 11

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12527



BALIARDA S.A

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, o a los AINEs. Pacientes cuyas crisis asmáticas, de urticaria o de rinitis alérgica sean intensificadas por exposición a aspirina u otros agentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Úlcera gastrointestinal activa. Insuficiencia hepática o renal severas. Insuficiencia cardíaca descompensada. Discracias sanguíneas. Depresión de médula ósea. Trastornos de la hemostasis o tratamiento en curso con anticoagulantes. Pacientes bajo tratamiento con L-Dopa. Embarazo. Lactancia. Menores de 12 años. Dolor perioperatorio, en pacientes sometidos a bypass coronario.

ADVERTENCIAS:

Diclofenac:

Efectos gastrointestinales: durante el tratamiento con AINEs, incluyendo diclofenac, pueden ocurrir reacciones adversas gastrointestinales serias, como: inflamación, sangrado, ulceración y perforación del esófago, estómago, intestino delgado o grueso, que pueden resultar fatales. Estas reacciones ocurren en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de alerta y aún con terapias breves.

Los pacientes con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal tienen un mayor riesgo de desarrollar sangrado gastrointestinal con respecto a pacientes sin factores de riesgo. Los factores de riesgo incluyen: tratamiento prolongado con AINEs, uso concomitante con corticoides, aspirina, anticoagulantes o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tabaquismo, consumo de alcohol, pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados.

Se recomienda utilizar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible. Se debe evitar la administración con otros AINEs y el uso en pacientes de alto riesgo. Asimismo, se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de patología digestiva (como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn).

En caso de presentarse hemorragia digestiva se debe suspender de inmediato el tratamiento con el producto y consultar al médico.

Enfermedad renal avanzada: no se recomienda administrar diclofenac en pacientes con deterioro severo de la función renal a menos que los beneficios superen los riesgos. Por tal motivo, se recomienda limitar la administración del producto a un período corto.

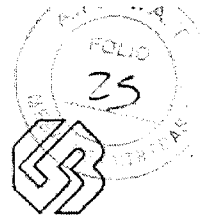
Efectos hepáticos: en estudios clínicos se reportaron elevaciones significativas de las transaminasas asociadas con el uso de diclofenac. En estudios postcomercialización se han reportado casos de hepatotoxicidad, generalmente durante el primer mes, y en algunos casos, en los primeros dos meses de tratamiento con diclofenac. Asimismo, se han reportado casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia, hepatitis fulminante (con o sin ictericia), necrosis e insuficiencia hepática; algunos de los cuales han sido fatales o han requerido trasplante hepático.

Se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con el producto en caso de que las pruebas de la funcionalidad hepática muestren anomalías que persisten de forma prolongada.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Mauro G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12327



BALIARDA S.A

síntomas sugerentes de enfermedad hepática (como eosinofilia, rash, dolor abdominal, diarrea, orina oscura).

En caso de lesión hepática, se recomienda el seguimiento de la alanina aminotransferasa (ALT).

Consultar de inmediato al médico si aparece alguno de los siguientes síntomas: náuseas, fatiga, letargo, diarrea, prurito, coloración amarilla de piel o mucosas, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen.

Se debe advertir a los pacientes que no excedan la dosis máxima recomendada.

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema: se ha reportado retención de fluidos y edema en pacientes tratados con AINEs, incluyendo diclofenac. Por lo tanto, el producto deberá ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión y otras condiciones que predispongan a la retención de líquidos.

Eventos cardiovasculares trombóticos: estudios clínicos sugieren que el uso de diclofenac en tratamientos prolongados y a dosis altas, se asocia a un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos serios, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, los cuales pueden resultar fatales. En consecuencia, los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con factores de riesgo (como diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo) son más propensos a presentar estos eventos, por lo cual se debe considerar la relación riesgo-beneficio del tratamiento con el producto. Se deberá informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de dichos eventos y de los pasos a seguir ante la aparición de los mismos.

Para minimizar el riesgo se recomienda utilizar la menor dosis efectiva posible y evaluar periódicamente la continuación del tratamiento.

Se debe evitar el uso de diclofenac en pacientes con infarto de miocardio reciente, a menos que los beneficios de su uso superen el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares trombóticos. En este último caso, se deberá monitorear a los pacientes por signos y síntomas de isquemia cardíaca.

Hipertensión: diclofenac, al igual que otros AINEs, puede provocar hipertensión o empeorar una hipertensión preexistente, lo cual puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Por lo tanto, se deberá monitorear cuidadosamente la presión arterial, al inicio y durante el tratamiento.

Pacientes tratados con AINEs, pueden tener una respuesta alterada a terapias con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos tiazídicos o de asa.

Reacciones anafilácticas: se reportaron reacciones anafilácticas en pacientes que no han estado expuestos previamente a diclofenac.

Pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico: el uso de diclofenac ha sido asociado a reacciones anafilácticas en pacientes con o sin hipersensibilidad a diclofenac y en pacientes con asma por alergia a la aspirina (Véase CONTRAINDICACIONES).

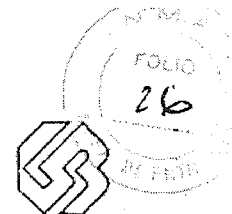
Se deben monitorear posibles cambios de signos y síntomas en pacientes con asma, y aún en aquellos pacientes sin antecedentes de alergia a la aspirina, durante el tratamiento con diclofenac.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

página 5 de 11

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico,
Matricule N° 12527



BALIARDA S.A

Reacciones cutáneas serias: con el uso de AINEs, incluyendo diclofenac, se han descripto reacciones cutáneas serias incluyendo: dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que pueden resultar fatales. Por lo tanto, se debe discontinuar el tratamiento de diclofenac ante la primera aparición de erupción cutánea u otro signo de hipersensibilidad.

PRECAUCIONES

Diclofenac:

Generales: el producto no es un tratamiento sustitutivo de los corticoides. La interrupción del tratamiento con corticoides puede conducir a la exacerbación de la enfermedad que responde a los mismos.

Al igual que otros analgésicos y antiinflamatorios, diclofenac puede enmascarar los síntomas de una infección (fiebre o inflamación).

Se recomienda la utilización de este medicamento por períodos breves. En caso de utilizarlo durante un período prolongado, se recomienda el monitoreo continuo de los pacientes.

Porfiria: debe evitarse el uso de diclofenac en pacientes con porfiria hepática, debido al riesgo de desencadenar una crisis de esta patología.

Meningitis aséptica: raramente se han reportado casos de meningitis aséptica, con fiebre y coma, en pacientes tratados con AINEs, como diclofenac, siendo más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedades del tejido conectivo relacionadas. Ante la aparición de signos y síntomas de meningitis en un paciente bajo tratamiento con el producto, se deberá considerar la posibilidad de que estén relacionados con el tratamiento con diclofenac y se suspenderá la medicación.

Efectos renales: no se deberá iniciar el tratamiento si el paciente está deshidratado o con hipovolemia; se recomienda rehidratar al paciente previamente. En pacientes bajo tratamiento prolongado con AINEs se reportó necrosis papilar renal y otras injurias renales. En pacientes con alteraciones de la función renal tales como reducción del flujo renal o del volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, la administración de un AINE resulta en un descenso dependiente de la dosis en la síntesis de prostaglandinas y secundariamente en la reducción del flujo plasmático renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal, cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento.

Pacientes de edad avanzada, deshidratados, con hipovolemia, con insuficiencia hepática, renal o cardíaca, o bajo tratamiento con diuréticos, IECA o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), están más expuestos a esta reacción.

Efectos hematológicos: se reportó anemia en pacientes tratados con AINEs, incluyendo diclofenac. En consecuencia, se recomienda el control de la hemoglobina y del hematocrito ante la aparición de signos y síntomas de anemia.

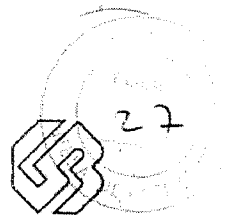
ALEJANDRO SARAFOLLI

Aprobado

IF-2017-20110942-APN-DERM#ANMAT

página 6 de 11

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico,
Matrícula N° 12327



BALIARDA S.A

Además, diclofenac produce inhibición de la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangría, este efecto es reversible y de corta duración. El producto debe ser usado con precaución en pacientes con alteración intrínseca de la coagulación y/o que se encuentren bajo tratamiento con anticoagulantes.

Hipercalemia: se han reportado casos de incrementos en la concentración sérica de potasio con el uso de AINEs, incluyendo diclofenac, en pacientes con función renal normal. Estos efectos se han atribuido a un efecto sobre el eje renina-aldosterona.

Vitaminas B₁, B₆, B₁₂:

Generales: la administración continua de dosis de vitamina B₆ superiores a 300 mg, se han asociado con efectos neurológicos (como neuropatía periférica o síndromes neuropáticos). Asimismo, la vitamina B₆ a dosis altas y en tratamiento prolongado (30 días) puede provocar dependencia a la misma.

Degeneración subaguda de la médula espinal: se debe confirmar el déficit de vitamina B₁₂ antes de iniciar el tratamiento ya que se pueden enmascarar los síntomas de una degeneración subaguda de la médula espinal.

Enfermedad de Leber: la administración de cianocobalamina puede agravar la ambliopatía tabáquica o la atrofia hereditaria del nervio óptico.

Reacciones cutáneas: la administración de vitamina B₆ puede producir reacciones de fotosensibilidad (como erupción, ampollas y vesículas).

Gota: la administración de vitamina B₁₂ puede precipitar una crisis gotosa en pacientes predispuestos.

Psoriasis: en pacientes con psoriasis, la vitamina B₁₂ puede inducir una reacción eruptiva así como agravar los síntomas de psoriasis (véase CONTRAINDICACIONES).

Otras: se desaconseja la administración del producto en caso de tumor maligno, debido a la acción estimulante de la vitamina B₁₂ sobre el crecimiento de los tejidos con tasa de multiplicación celular elevada. Situaciones como uremia, infecciones, déficit de hierro o ácido fólico o la coadministración con inmunosupresores pueden disminuir la respuesta a la vitamina B₁₂.

Se debe evitar la exposición a los rayos UV en pacientes tratados con vitaminas B₁, B₆ y B₁₂.

Poblaciones especiales:

Embarazo: durante el tercer trimestre de embarazo, los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden ocasionar alteraciones cardiopulmonares fetales y/o prolongar el tiempo de sangría materno o fetal y provocar el cierre prematuro del conducto arterioso. Debido al potencial riesgo para el feto y la madre, debe evitarse la administración del producto durante el embarazo (véase CONTRAINDICACIONES).

Lactancia: los componentes de este producto se excretan en la leche materna. Se recomienda no amamantar durante el tratamiento con el producto (véase CONTRAINDICACIONES).

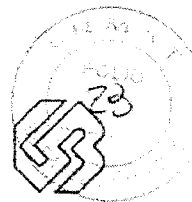
Pacientes pediátricos: no se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2017-20110942-APN-~~DERM~~DERM#ANMAT

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matricula N° 12.27



Pacientes de edad avanzada: al igual que con otros AINEs se recomienda un cuidadoso control en los pacientes de edad avanzada durante el tratamiento con el producto, debido a que son más propensos a presentar reacciones adversas.

Interacciones medicamentosas:

Otros AINEs y salicilatos: el uso concomitante de diclofenac con otros AINEs o salicilatos (como aspirina) produce un incremento en el riesgo de toxicidad gastrointestinal, por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta.

Aspirina: la administración conjunta de AINEs, como diclofenac, y aspirina está asociado con un incremento significativo en la incidencia de eventos gastrointestinales. Por lo tanto, se desaconseja la administración concomitante.

Digoxina: la administración concomitante de diclofenac con digoxina, provoca un incremento de la concentración sérica y prolonga la vida media de digoxina.

Hipoglucemiantes orales o insulina. el producto puede potenciar el efecto hipoglucemiante. Además, metformina puede reducir los niveles séricos de la vitamina B₁₂, presente en el producto.

Betabloqueantes, IECA, ARA II: los AINEs, incluyendo diclofenac, pueden disminuir el efecto antihipertensivo de éstos. Por lo tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada y se deberá controlar periódicamente la presión arterial.

Diuréticos: los AINEs, incluyendo diclofenac, pueden producir una disminución del efecto natriurético de los diuréticos de asa (como furosemida) y tiazídicos, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales, aumentando el riesgo de nefrotoxicidad. El uso combinado de diclofenac y diuréticos ahorradores de potasio puede producir una hiperpotasemia, lo que hace necesario monitorear frecuentemente los niveles séricos de potasio.

Anticoagulantes orales: la administración conjunta de diclofenac y anticoagulantes (como warfarina), produce potenciación del efecto de éstos, aumentando el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Metotrexato: la administración concomitante de AINEs, incluyendo diclofenac, con metotrexato puede elevar las concentraciones plasmáticas de este último y en consecuencia, aumenta la toxicidad de metotrexato (provocando neutropenia, trombocitopenia y disfunción renal).

Litio: los AINEs, como diclofenac, pueden elevar los niveles séricos de litio y reducir su clearance renal.

Agentes antiplaquetarios e ISRS: pueden aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal cuando se administran concomitantemente con diclofenac.

Pemetrexed: la administración concomitante de diclofenac con pemetrexed puede aumentar el riesgo de mielosupresión y toxicidad gastrointestinal asociadas a pemetrexed.

Inhibidores o inductores de CYP2C9: diclofenac se metaboliza por enzimas del citocromo P450, predominantemente por el CYP2C9. La administración conjunta de diclofenac con inhibidores del CYP2C9 (como voriconazol) puede aumentar la exposición y la toxicidad de diclofenac. DERM# 5 NY 11

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado



BALIARDA S.A

administración conjunta con inductores del CYP2C9 (como rifampicina) puede afectar la eficacia de diclofenac.

Alcohol: disminuye la absorción de la vitamina B₁ y B₁₂.

Tiosemicarbazona y 5-fluorouracilo: anulan la acción de la vitamina B₁, al impedir la conversión a una de sus formas activas.

Levodopa: la vitamina B₆ puede revertir los efectos antiparkinsonianos de la levodopa. Este efecto no se observa con la combinación levodopa - inhibidores de la decarboxilasa periférica.

Amiodarona: el uso concomitante del producto y amiodarona puede aumentar las reacciones de fotosensibilidad inducida por la amiodarona.

Fenobarbital, fenitoína: la vitamina B₆ puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenobarbital y fenitoína.

Altretamina: la administración concomitante de vitamina B₆ y altretamina puede disminuir la respuesta a este último.

Cicloserina / etionamida / hidralazina / inmunosupresores (como azatioprina, corticoesteroides, corticotropina (ACTH), ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina) / isoniazida / pirazinamida / penicilamina: pueden actuar como antagonistas de la vitamina B₆ o incrementar la excreción renal de esta droga. Asimismo, la administración concomitante de diclofenac con ciclosporina puede potenciar la nefrotoxicidad inducida por esta droga.

Preparaciones a base de potasio / anticonvulsivantes / colestiramina: la administración concomitante puede disminuir la absorción de vitamina B₁₂.

Aminosalicilatos / colchicina (especialmente en combinación con aminoglucósidos): la administración concomitante puede disminuir la absorción de la vitamina B₁₂.

Acido ascórbico: *in vitro* el ácido ascórbico inactiva la vitamina B₁₂. Se recomienda esperar una hora entre la administración del producto y la de vitamina C.

Anticonceptivos orales: los anticonceptivos orales pueden disminuir las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ y B₆ contenida en el producto.

Bloqueantes neuromusculares: la administración concomitante produce potenciación del efecto de estos.

Antagonistas de receptores H₂/ inhibidores de la bomba de protones: la administración concomitante puede disminuir la absorción de vitamina B₁₂.

REACCIONES ADVERSAS:

Diclofenac:

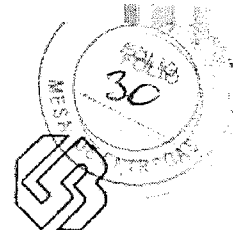
Las reacciones adversas más frecuentemente descriptas fueron:

Gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, flatulencia, diarrea, úlcera gastroduodenal, hemorragia o perforación digestiva, pirosis, constipación.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2017-20110942-APN-DERM#ANMAT

página 9 de 11 Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Maticula N° 12.27



BALIARDA S.A

Otras: trastornos de la función renal, anemia, mareos, edema, elevación de enzimas hepáticas, cefalea, incremento del tiempo de sangría, prurito, rash y tinnitus.

Otras reacciones adversas reportadas con menor frecuencia, fueron:

Gastrointestinales: sequedad bucal, esofagitis, úlceras pépticas/gástricas, gastritis, hemorragia gastrointestinal, glositis, hematemesis, hepatitis, ictericia, eructos, hepatitis fulminante con y sin ictericia, insuficiencia hepática, necrosis hepática, pancreatitis.

Cardiovasculares: arritmia, hipotensión, infarto de miocardio, palpitaciones, vasculitis, falla cardíaca congestiva, hipertensión, taquicardia, síncope.

Neurológicas: vértigo, astenia, confusión, parestesia, somnolencia, insomnio, malestar, nerviosismo, convulsiones, coma, alucinaciones, depresión, irregularidades en el sueño, ansiedad, temblores, meningitis.

Sensoriales: visión borrosa, conjuntivitis, discapacidad auditiva.

Dermatológicas: urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, alopecia, incremento de la transpiración, angioedema.

Genitourinarias: cistitis, disuria, falla renal, hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria.

Hepáticas: aumento de transaminasas séricas, hepatitis fulminante.

Hematológicas y linfáticas: equimosis, eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, melena, púrpura, proctorragia, estomatitis, agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, linfadenopatía, pancitopenia.

Metabólicas y nutricionales: cambios de peso, hiperglucemia.

De hipersensibilidad: asma, disnea, depresión respiratoria, reacciones anafilácticas, neumonía.

Otras: fiebre, infección, sepsis.

Vitaminas B₁, B₆, B₁₂:

Ocasionalmente se han descrito: cefalea, parestesias y/o alteraciones sensitivas, somnolencia, náuseas y vómitos, erupción cutánea, reacciones de hipersensibilidad.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Los síntomas que corresponden a una sobredosis aguda con AINEs incluyen: letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, sangrado gastrointestinal, hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma.

Tratamiento: las medidas a adoptarse en estos casos comprenden hospitalización urgente del paciente, y tratamiento sintomático adecuado, previniendo la absorción lo más rápido posible después de la ingestión de la sobredosis por lavado gástrico y administración de carbón activado y/o laxantes osmóticos. Las complicaciones requieren vigilancia médica y tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

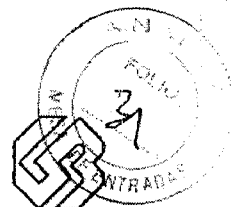
ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2017-20110942-APN-DERM#ANMAT

página 10 de 11

Dr. Marcelo C. Tassone
Co-Director Téc.
Matrícula N° 12.227



BALIARDA S.A

PRESENTACION:

Envase conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos recubiertos de color rojo.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 56763

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

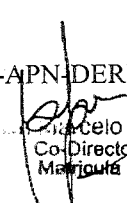
Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Ultima revisión: ... / ... / ...

ALEJANDRO SARAFUGLI

Apoderado

IF-2017-20110942-APN-DERM#ANMAT


Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico,
Matrícula N° 12527

página 11 de 11



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20110942-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Septiembre de 2017

Referencia: prospectos 7736-17-3 Certif 56763

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.13 16:16:50 -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, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.13 16:16:50 -03'00'