



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 8659**

BUENOS AIRES, 22 DIC 2011

VISTO el expediente N° 1-0047-0000-016781-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A., solicita la aprobación de una nueva presentación de venta para la Especialidad Medicinal denominada KLOSIDOL B1-B6-B12 / DIPIRONA SÓDICA - DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO - CIANOCOBALAMINA - CLORHIDRATO DE TIAMINA - CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DIPIRONA SÓDICA 400 mg - DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg - CIANOCOBALAMINA 1000 mcg - CLORHIDRATO DE TIAMINA 50 mg - CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA 50 mg; y nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada KLOSIDOL B1-B6-B12 / DIPIRONA SÓDICA - DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO - CIANOCOBALAMINA - CLORHIDRATO DE TIAMINA - CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

9  
27



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 8659

RECUBIERTOS, DAPIRONA SÓDICA 400 mg - DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg - CIANOCOBALAMINA 1000 mcg - CLORHIDRATO DE TIAMINA 50 mg - CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA 50 mg; INYECTABLE LIOFILIZADO, DAPIRONA SÓDICA 1500 mg - DEXTROPROPOXIFENO CLORHIDRATO 50 mg - HIDROXICOBALAMINA 10.000 mcg - CLORHIDRATO DE TIAMINA 100 mg - CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA 200 mg, autorizada por el Certificado N° 33.685.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos de la Disposición N°:855/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control, sobre autorización automática para nuevas presentaciones de venta.

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

Que a fojas 252 y 253 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por los Decretos N°.: 1.490/92 y 425/10.

7  
D  
y/s



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

## DISPOSICIÓN N° 8 6 5 9

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal KLOSIDOL B1-B6-B12 / DIPIRONA SÓDICA - DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO - CIANOCOBALAMINA - CLORHIDRATO DE TIAMINA - CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DIPIRONA SÓDICA 400 mg - DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg - CIANOCOBALAMINA 1000 mcg - CLORHIDRATO DE TIAMINA 50 mg - CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA 50 mg, la nueva presentación de venta de envases conteniendo 36 comprimidos recubiertos y se da de baja la presentación de envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos para la especialidad medicinal antes mencionada además de las aprobadas anteriormente.

ARTICULO 2º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 153 a 248, desglosando de fojas 153 a 184, para la Especialidad Medicinal denominada KLOSIDOL B1-B6-B12 / DIPIRONA SÓDICA -



# DISPOSICIÓN N° 8659

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO – CIANOCOBALAMINA – CLORHIDRATO DE TIAMINA – CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DAPIRONA SÓDICA 400 mg – DEXTROPROPOXIFENO NAPSILATO 98 mg – CIANOCOBALAMINA 1000 mcg – CLORHIDRATO DE TIAMINA 50 mg – CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA 50 mg; INYECTABLE LIOFILIZADO, DAPIRONA SÓDICA 1500 mg – DEXTROPROPOXIFENO CLORHIDRATO 50 mg – HIDROXICOBALAMINA 10.000 mcg – CLORHIDRATO DE TIAMINA 100 mg – CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA 200 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 3º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.685 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016781-11-2

DISPOSICIÓN N° 8659

nc

**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO****Klosidol B1 B6 B12****Dextropropoxifeno – Dipirona – Vitaminas B1 – B6 – B12****FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos Recubiertos**Industria Argentina****EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA - ESTUPEFACIENTE LISTA 3****FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA***Cada comprimido recubierto contiene:*

<b>Napsilato de Dextropropoxifeno</b> .....	<b>98 mg</b>
<b>Dipirona Sódica</b> .....	<b>400 mg</b>
<b>Cianocobalamina</b> .....	<b>1.000 mcg</b>
<b>Clorhidrato de Tiamina</b> .....	<b>50 mg</b>
<b>Clorhidrato de Piridoxina</b> .....	<b>50 mg</b>
<b>Almidón de Maíz</b> .....	<b>25,00 mg</b>
<b>Polietilenglicol 6000</b> .....	<b>1,50 mg</b>
<b>Povidona</b> .....	<b>25,00 mg</b>
<b>Anhídrido Silícico Coloidal</b> .....	<b>5,00 mg</b>
<b>Estearato de Magnesio</b> .....	<b>7,00 mg</b>
<b>Lactosa c.s.p.</b> .....	<b>750,00 mg</b>
<b>Opadry II</b> .....	<b>33,75 mg</b>
<b>Eritrosina</b> .....	<b>0,21 mg</b>
<b>Opadry II Clear</b> .....	<b>3,75 mg</b>

**ADVERTENCIAS**

Se han reportado numerosos casos a nivel internacional de sobredosis accidental e intencional con Dextropropoxifeno solo o en asociación, algunos de ellos fatales dentro de la primera hora luego de la ingesta de sobredosis. Muchos de estos casos han ocurrido en pacientes que consumían al mismo tiempo alcohol u otro/s depresor/es del SNC (tranquilizantes, relajantes musculares, antidepresivos, etc.).

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados sobre este riesgo y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Se han descripto casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas inducidas por dosis supraterapéuticas (600 y 900 mg diarios de Dextropropoxifeno), por lo que se contraindica en pacientes con antecedentes cardíacos (arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del QTc en el ECG) y se recomienda

indagar especialmente los antecedentes cardiovasculares y ECG de los pacientes que vayan a ser medicados con Dextropropoxifeno.

Se deberá considerar reducir la dosis en pacientes ancianos, con daño renal, hepático y en consumidores de un inhibidor del citocromo CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir, claritromicina, jugo de pomelo, etc).

El propoxifeno se encuentra incorporado dentro de un plan de Farmacovigilancia sugerido por la ANMAT. Ante cualquier duda consulte al TE 0800-333-1234. Fax: (011) 4340-0800/5252-8200 int 1159. Enviar un email a "ANMAT Responde": a [responde@anmat.gov.ar](mailto:responde@anmat.gov.ar) desde el programa de correo que tenga o desde el formulario electrónico del sitio ANMAT.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico. Antineurítico – Neurotrófico.

### INDICACIONES

El Dextropropoxifeno no se debe utilizar en pacientes menores de 18 años.

#### Analgesia en dolor post operatorio

Para el tratamiento a corto plazo del dolor post operatorio, reservado para estados dolorosos agudos severos, cervicalgias, cefalalgias, lumbalgias, ciatalgias, coccigodina, neuralgia cervicobraquial, del trigémino y del herpes zoster, neuritis intercostal, periartritis, epicondilitis, hombro doloroso, en adultos que no respondan a los antiinflamatorios no esteroides u otros fármacos utilizados en el tratamiento del dolor.

#### Analgesia en dolor por cáncer

Para el tratamiento del dolor relacionado al cáncer, reservado para estados dolorosos de intensidad moderada, cervicalgias, cefalalgias, lumbalgias, ciatalgias, coccigodina, neuralgia cervicobraquial, del trigémino y del herpes zoster, neuritis intercostal, periartritis, epicondilitis, hombro doloroso, en adultos que no respondan a los antiinflamatorios no esteroides u otros fármacos utilizados en el tratamiento del dolor.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

#### Acción Farmacológica

##### *Dextropropoxifeno*

El Dextropropoxifeno es un analgésico opiáceo de acción central. Los estudios in vitro demostraron que Dextropropoxifeno y el metabolito norpropoxifeno inhiben los canales de sodio (efecto anestésico local) siendo norpropoxifeno aproximadamente 2 veces más potente que el Dextropropoxifeno, y Dextropropoxifeno aproximadamente 10 veces más potente que la lidocaína. El Dextropropoxifeno y el norpropoxifeno inhiben la corriente de potasio activada por voltaje transportada mediante canales de rectificación tardía rápida (hERG) cardíacos con una potencia aproximadamente igual. No está claro si los efectos sobre los canales iónicos se producen dentro del rango de dosis terapéuticas.

***Dipirona***

Es un derivado pirazolónico con actividad analgésica, antipirética y espasmolítica.

Su acción analgésica es periférica (inhibición de la síntesis de prostaglandinas), aunque hay datos que indicarían un mecanismo también central a nivel del tallo cerebral, que activaría la vía inhibitoria descendente que controla el influjo nociceptivo hacia la médula espinal.

La asociación de Dextropropoxifeno y Dipirona, al actuar por mecanismo de analgesia distintos, permite lograr un efecto sobre el dolor que resulta superior al obtenido con el uso de cada principio activo por separado.

***Tiamina (Vitamina B1)***

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

***Piridoxina (Vitamina B6)***

En los eritrocitos la Piridoxina se convierte en fosfato de piridoxal, que actúa como coenzima en varios procesos metabólicos que afectan el uso de proteínas, hidratos de carbono y lípidos. La Piridoxina está implicada en la conversión del triptófano a niacina o a serotonina, descomposición de glicógeno a glucosa-1-fosfato, conversión de oxalato a glicina, síntesis del ácido gammaaminobutírico (GABA) dentro del SNC y síntesis de la protoporfirina constituyente de la hemoglobina.

***Cianocobalamina (Vitamina B12)***

La Cianocobalamina 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 de la mielina y debido, en gran parte, a sus efectos sobre el metabolismo de la metionina, ácido fólico y ácido malónico.

**Farmacocinética*****Dextropropoxifeno***

Las concentraciones plasmáticas máximas de Dextropropoxifeno se alcanzan en 2 a 2,5 horas. Después de una dosis oral de 65 mg de Dextropropoxifeno, se consiguen niveles plasmáticos máximos de 0,05 a 0,1 mg/ml para Dextropropoxifeno y 0,1 a 0,2 mg/ml para norpropoxifeno (metabolito principal). Dosis repetidas de Dextropropoxifeno en intervalos de 6 horas conducen a un aumento de las concentraciones plasmáticas, con una meseta después de la novena dosis a las 48 horas. El Dextropropoxifeno tiene una vida media de 6 a 12 horas, mientras que la de norpropoxifeno es de 30 a 36 horas.

El Dextropropoxifeno se une a las proteínas en un 80% y tiene un gran volumen de distribución, 16 l/kg.

El Dextropropoxifeno sufre un amplio metabolismo de primer paso por las enzimas intestinales y hepáticas. La vía principal de metabolismo es la N-desmetilación mediada por el citocromo CYP3A4 a norpropoxifeno, el que es excretado por los riñones. La hidroxilación del anillo y la formación de glucurónido son vías metabólicas menores.

En 48 horas, aproximadamente el 20% al 25% de la dosis administrada de Dextropropoxifeno se excreta por la orina, la mayoría del cual es norpropoxifeno libre o conjugado. La tasa de eliminación renal de Dextropropoxifeno es de 2,6 l/min.

### **Dipirona**

Tiene una absorción intestinal muy rápida y casi completa.

La Dipirona como tal no es detectable en sangre, dado que luego de su administración tanto oral como parenteral se transforma en 4-metilamino-antipirina mediante hidrólisis. Éste compuesto sufre con posterioridad diferentes transformaciones metabólicas.

Se conocen un total de 8 metabolitos de la Dipirona; de ellos, 4 son las sustancias que representan el 65-70% de la dosis total administrada: 4-metilamino-antipirina, 4-formilamino antipirina, 4-amino-antipirina y 4-acetilamino-antipirina.

Todos son excretados en su mayor parte por vía renal.

La eliminación urinaria es más importante luego de administración de Dipirona por vía intravenosa que por vía oral. En casos de insuficiencia renal (*clearance* de creatinina inferior a 30 ml/min), la excreción renal disminuye y aumenta la vida media de eliminación de la 4-metilamino-antipirina.

Los 4 metabolitos se excretan con la leche materna, siendo detectables hasta 48 horas después de la administración de Dipirona.

Puede considerarse que cada uno de los metabolitos de la Dipirona posee un perfil farmacocinético diferente:

4-metilamino-antipirina: Concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 10,5 mg/l; tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) 1,4 horas;  $t_{1/2}$  3,3 horas; unión proteica 60%; *clearance* 4 ml/min; Excreción respecto a Dipirona total recibida 3%.

4-formilamino-antipirina:  $C_{m\acute{a}x}$  2 mg/l;  $t_{m\acute{a}x}$  7,2 horas;  $t_{1/2}$  10 horas; unión proteica 18%; *clearance* 40 ml/min; Excreción s/Dipirona 13%.

4-amino-antipirina:  $C_{m\acute{a}x}$  2 mg/l;  $t_{m\acute{a}x}$  5 horas;  $t_{1/2}$  4,5 horas; unión proteica 50%; *clearance* 30 ml/min; Excreción s/Dipirona 6,5%.

4-acetilamino-antipirina:  $C_{m\acute{a}x}$  3 mg/l;  $t_{m\acute{a}x}$  13 horas;  $t_{1/2}$  10 horas; unión proteica 14%; *clearance* 36 ml/min; Excreción s/Dipirona 22%.

### **Tiamina, piridoxina y cianocobalamina.**

Las Vitaminas B se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal, excepto en los síndromes de malabsorción.

**Tiamina (Vitamina B1)**

La Tiamina se absorbe, principalmente, en el duodeno y el alcohol inhibe la absorción. En individuos con absorción gastrointestinal normal, la absorción total máxima al día de Tiamina oral es de 5 a 15 mg (mayor cuando se administra en varias tomas diarias con alimentos).

Se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal (casi completamente como metabolitos). Las cantidades superiores a las necesidades diarias se excretan en la orina como producto inalterado y metabolitos.

**Piridoxina (Vitamina B6)**

La Piridoxina se absorbe, principalmente, en el yeyuno, se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal (casi totalmente como metabolitos). El excedente, después de cubrir las necesidades diarias, se excreta en la orina, en su mayoría inalterado.

**Cianocobalamina (Vitamina B12)**

La Cianocobalamina se absorbe en la mitad inferior del íleon. La Cianocobalamina dietaria se libera de las proteínas a las cuales está unida por medio del ácido gástrico y proteasas pancreáticas, antes de unirse al factor intrínseco (FI). Un complejo de *Vitamina B12*-FI se forma y pasa a través del intestino donde se une con receptores en la mucosa ileal para que la vitamina pueda absorberse a la circulación sistémica, en presencia de calcio y un pH mayor que 5,4. La circulación enterohepática conserva la *Vitamina B12*, reabsorbiendo la misma de la bilis.

**Poblaciones especiales****Insuficiencia hepática**

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal farmacocinético ni de Dextropropoxifeno solo ni en combinación en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Tras la administración oral de Dextropropoxifeno en pacientes con cirrosis, las concentraciones plasmáticas de Dextropropoxifeno fueron considerablemente más altas y las concentraciones de norpropoxifeno fueron mucho más bajas que en los pacientes de control. Esto es probablemente debido a una disminución del metabolismo de primer paso de Dextropropoxifeno administrado por vía oral en estos pacientes. La proporción de las Áreas Bajo la Curva (ABC) de norpropoxifeno/Dextropropoxifeno fue significativamente menor en pacientes con cirrosis (0,5 a 0,9) que en los controles (2,5 a 4).

**Insuficiencia renal**

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal farmacocinético de Dextropropoxifeno solo o en combinación en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Tras la administración oral de Dextropropoxifeno en pacientes anéfricos, los valores de ABC y  $C_{máx}$  fueron un promedio de 76% y 88% mayores, respectivamente. La diálisis elimina sólo cantidades insignificantes (8%) de la dosis administrada de Dextropropoxifeno.

**POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN****Adultos a partir de los 18 años**

La dosis se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación en adultos, se aconseja administrar:

**Klosidol B1B6B12** 1 comprimido recubierto 3 veces por día (cada 8 horas).

Se deberá considerar reducir la dosis en pacientes ancianos, con daño renal, hepático y en consumidores de un inhibidor del CYP 3A4.

**Dosis máxima diaria:** 1 comprimido recubierto cada 6 horas (4 comprimidos recubiertos por día = Dipirona 1600 mg, Dextropropoxifeno Napsilato 392 mg, Cianocobalamina 4 mg, Tiamina Clorhidrato 200 mg, Piridoxina Clorhidrato 200 mg).

**CONTRAINDICACIONES**

Antecedentes de alergia al Dextropropoxifeno, a los pirazolónicos o a alguno de los componentes de la formulación.

Pacientes alcohólicos o que son propensos a consumir alcohol mientras toman el Dextropropoxifeno.

Pacientes con ideas suicidas o propensos a las adicciones.

Contraindicado en pacientes con depresión respiratoria significativa (en ausencia de equipo de resucitación) y en pacientes con asma bronquial o hipercapnia aguda o severa.

Contraindicado en pacientes con sospecha de Ileo paralítico.

Antecedentes de arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del intervalo QTc en el ECG (ver "PRECAUCIONES").

Embarazo y Lactancia.

Menores de 18 años.

Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa. Porfiria hepática. Uso simultáneo de medicamentos que contengan orfenadrina.

**ADVERTENCIAS****Riesgo de sobredosis**

Han habido numerosos casos de sobredosis accidental e intencional con productos de Dextropropoxifeno solos o en combinación con otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo alcohol. Las muertes dentro de la primera hora de la sobredosificación no son infrecuentes. Muchas de las muertes relacionadas con el Dextropropoxifeno han ocurrido en pacientes con antecedentes previos de trastornos emocionales o ideación/intento suicida y/o la administración concomitante de sedantes, tranquilizantes, relajantes musculares, antidepresivos u otros fármacos depresores del SNC. No prescribir Dextropropoxifeno a pacientes con tendencias suicidas o con antecedentes de ideación suicida.

***Depresión respiratoria***

La depresión respiratoria es el principal riesgo de todas las preparaciones de agonistas opiáceos. La depresión respiratoria se presenta con mayor frecuencia en pacientes ancianos o debilitados, por lo general después de dosis iniciales grandes en pacientes no tolerantes, o cuando los opiáceos se administran junto con otros agentes que deprimen la respiración. **Klosidol B1 B6 B12** debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y en pacientes que tienen reserva respiratoria disminuida sustancialmente, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente. En dichos pacientes, incluso las dosis terapéuticas habituales de **Klosidol B1 B6 B12** pueden disminuir el impulso respiratorio hasta el punto de la apnea. En estos pacientes debe considerarse analgésicos no opiáceos alternativos, y los opiáceos deben emplearse sólo bajo supervisión médica cuidadosa a la dosis efectiva más baja.

***Efectos cardiovasculares***

**Klosidol B1 B6 B12**, al igual que todos los analgésicos opioides, puede causar hipotensión severa en un individuo cuya capacidad para mantener la presión arterial ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido, o después de la administración concomitante con fármacos como fenotiazinas u otros agentes que comprometen el tono vasomotor. **Klosidol B1 B6 B12** puede producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios. **Klosidol B1 B6 B12**, al igual que todos los analgésicos opioides, debe administrarse con precaución a pacientes en estado de shock circulatorio, ya que la vasodilatación producida por el fármaco puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial.

Se han descrito casos de pacientes y voluntarios sanos modificaciones electrocardiográficas, por lo que se contraindica en pacientes con antecedentes cardíacos (arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del QTc en el ECG).

***Lesiones craneoencefálicas y aumento de presión intracraneal***

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del líquido cefalorraquídeo pueden ser marcadamente exagerados en presencia de lesiones craneoencefálicas, otras lesiones intracraneales o un aumento pre-existente de la presión intracraneal. Por otra parte, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden oscurecer el curso clínico de pacientes con lesiones craneoencefálicas.

***Uso con alcohol***

Los pacientes deben ser advertidos sobre el uso concomitante de Dextropropoxifeno y alcohol, debido a los efectos aditivos potencialmente graves sobre el SNC de estos agentes que pueden conducir a la muerte.

***Dipirona***

La Dipirona es un analgésico-antipirético del grupo de las pirazonas, por lo que, en pacientes hipersensibles a tales fármacos, pueden llegar a presentar trastornos hemáticos por mecanismo

inmunoalérgico, siendo el de mayor significación la agranulocitosis. Tal eventualidad es excepcional (en un exceso de riesgo de uno en un millón) pero debe pensarse en la misma cuando en un paciente que esté recibiendo Dipirona aparezcan bruscamente: fiebre elevada y/o síntomas de angina (dolor de garganta, dificultades para tragar) y/o inflamación o ulceración de mucosa bucal, nasal o ano-genital. En tal eventualidad debe suspenderse de inmediato la administración de Dipirona y realizarse un control hematológico.

La Dipirona, al igual que todo medicamento, es capaz de inducir reacciones alérgicas en sujetos predispuestos. La manifestación más grave de esta patología es el desencadenamiento de un shock anafiláctico, que puede presentarse inmediatamente después de la administración o dentro de la hora posterior. Son signos de inminencia del mismo: náuseas, mareo, estupor, disnea, prurito, sudoración fría, palidez o rubor de piel, taquicardia, sensación de frío por caída brusca de la tensión arterial.

La administración de Dipirona debe realizarse sólo si es estrictamente necesaria y bajo supervisión médica, en los siguientes casos:

Pacientes con asma bronquial, infecciones respiratorias crónicas o con hipersensibilidad hacia elementos no medicamentosos (ej.: alimentos, colorantes, pieles, etc.) que reaccionan con cuadros alérgicos (pudiendo llegar al shock) ante la administración de ciertos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos.

Pacientes con reacciones de hipersensibilidad (enrojecimiento cutáneo, lagrimeo) ante la ingesta de bebidas alcohólicas.

Pacientes con trastornos previos de la hemopoyesis o que estén recibiendo medicamentos citostáticos.

Durante el tratamiento, puede llegar a observarse en algunos pacientes una coloración rojiza de la orina que carece de importancia pues, se debe a la presencia de ácido rubazónico un metabolito inerte excretado de la Dipirona.

No es aconsejable la administración simultánea de este medicamento con otros potencialmente depresores de la médula ósea.

### PRECAUCIONES

El Dextropropoxifeno no se debe emplear para los dolores leves. Debido al riesgo de reacciones adversas serias su uso esta justificado solo en estados dolorosos de intensidad moderada o severa donde otras medidas no estén disponibles.

Se han descripto casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas inducidas por dosis supraterapéuticas (600 y 900 mg diarios de Dextropropoxifeno), por lo que se recomienda indagar especialmente los antecedentes cardiovasculares y ECG de los pacientes que vayan a ser medicados con Dextropropoxifeno (ver "CONTRAINDICACIONES").

El metabolismo del Dextropropoxifeno se puede alterar por los inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nefinavir, nefazodona, amiodarona, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo, y verapamilo) produciendo aumentos en los niveles plasmáticos del Dextropropoxifeno (ver "INTERACCIONES").

Los pacientes que reciben Dextropropoxifeno y cualquier inhibidor CYP3A4 deben ser supervisados cuidadosamente por un periodo de tiempo prolongado y los ajustes de la dosificación deben ser hechos solo con autorización médica.

El médico deberá recordar al paciente que **NUNCA EXCEDA LAS DOSIS RECOMENDADAS, NI CONSUMA ALCOHOL MIENTRAS TOMA DEXTROPROPOXIFENO.** Prescribir Dextropropoxifeno con cautela en pacientes que reciben drogas antidepresivas o tranquilizantes y en pacientes que ingieren alcohol en exceso.

#### **Tolerancia y Dependencia Física**

La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis de opiáceos para mantener un efecto definido tal como analgesia (en ausencia de progresión de enfermedad u otros factores externos). La dependencia física se manifiesta por síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta de un fármaco o tras la administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son raras durante el tratamiento crónico con opiáceos.

La abstinencia de opiáceos o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunas o todas las siguientes manifestaciones: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia, y midriasis. También pueden desarrollarse otros síntomas, tales como: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea o aumento de la presión arterial, la frecuencia respiratoria o la frecuencia cardíaca. En general, los opiáceos no deben ser interrumpidos abruptamente (ver "Suspensión del Tratamiento").

Si **Klosidol B1 B6 B12** se interrumpe bruscamente en un paciente físicamente dependiente, puede producirse síndrome de abstinencia (ver "PRECAUCIONES, Abuso y dependencia") Si se presentan signos y síntomas de abstinencia, los pacientes deben ser tratados mediante restablecimiento de la terapia con opiáceos seguido de la reducción gradual de la dosis de **Klosidol B1 B6 B12** combinada con apoyo sintomático (ver "Suspensión del tratamiento").

#### **Uso en enfermedad del páncreas/tracto biliar**

**Klosidol B1 B6 B12** puede causar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda. Los opiáceos como **Klosidol B1 B6 B12** pueden causar aumentos en el nivel de amilasa sérica.

#### **Insuficiencia Hepática o Renal**

No hay información suficiente para hacer recomendaciones de dosis con respecto al uso de Dextropropoxifeno tanto solo como en combinación en pacientes con insuficiencia hepática o

renal en función del grado de deterioro. En caso de insuficiencia hepática y/o deterioro de la función renal pueden producirse concentraciones plasmáticas mayores y/o la eliminación retardada (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES"). Si el fármaco se usa en estos pacientes, debe utilizarse con precaución debido al metabolismo hepático de Dextropropoxifeno y la excreción renal de sus metabolitos.

### **Abuso y dependencia**

Dado que Dextropropoxifeno es un agonista opiáceo, puede ser sometido a uso indebido, abuso y adicción. La adicción a los opiáceos prescritos para el tratamiento del dolor no ha sido estimada. Sin embargo, se producen solicitudes de los opiáceos de pacientes adictos a opiáceos. Por esto, los médicos deben tomar el cuidado apropiado en la prescripción de **Klosidol B1 B6 B12**.

Los analgésicos opiáceos pueden causar dependencia psicológica y física. La dependencia física da como resultado síntomas de abstinencia en pacientes que suspenden abruptamente el fármaco tras la administración a largo plazo. También, pueden precipitarse síntomas de abstinencia por la administración de fármacos con actividad antagonista opiáceo, por ejemplo, naloxona o agonistas/antagonistas mixtos de los analgésicos (pentazocina, butorfanol, nalbufina, dezocina) (ver "SOBREDOSIFICACIÓN"). La dependencia física por lo general no se produce en un grado clínicamente significativo, hasta después de varias semanas de uso continuado de opiáceos. La tolerancia, en la que son necesarias dosis cada vez más grandes para producir el mismo grado de analgesia, se manifiesta inicialmente por la duración acortada de un efecto analgésico y posteriormente, por disminuciones en la intensidad de la analgesia.

En pacientes con dolor crónico, y en pacientes con cáncer que son tolerantes a los opiáceos, la administración de **Klosidol B1 B6 B12** debe guiarse por el grado de tolerancia manifestado y las dosis necesarias para aliviar adecuadamente el dolor. La gravedad del síndrome de abstinencia a **Klosidol B1 B6 B12** puede depender del grado de dependencia física. La suspensión se caracteriza por rinitis, mialgia, calambres abdominales y diarrea ocasional. Los síntomas más observables desaparecen en 5 a 14 días sin tratamiento; sin embargo puede haber una fase de abstinencia crónica o secundaria que puede durar de 6 a 12 meses caracterizada por insomnio, irritabilidad y dolores musculares. El paciente debe desintoxicarse mediante reducción gradual de la dosis. Los trastornos gastrointestinales o la deshidratación deben tratarse con medidas de apoyo.

### **Suspensión del tratamiento**

Para los pacientes que utilizaron **Klosidol B1 B6 B12** de forma regular durante un período de tiempo, cuando la terapia con **Klosidol B1 B6 B12** ya no sea necesaria para el tratamiento de su dolor, puede ser útil discontinuar gradualmente **Klosidol B1 B6 B12** a lo largo del tiempo para prevenir el desarrollo de un síndrome de abstinencia de opiáceos (ver "PRECAUCIONES, Abuso y dependencia"). En general, el tratamiento puede disminuirse en un 25% a 50% por día con un

monitoreo cuidadoso de los signos y síntomas de abstinencia. Si el paciente desarrolla estos signos o síntomas, la dosis debe ser elevada al nivel anterior y titularse más lentamente, ya sea aumentando el intervalo entre disminuciones, disminuyendo la cantidad de cambio en la dosis, o ambos.

**Capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias**

El Dextropropoxifeno puede reducir la capacidad de conducción de vehículos y manejo de maquinarias.

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

El potencial mutagénico y carcinogénico de Dextropropoxifeno solo o en combinación no ha sido evaluado.

En estudios en animales Dextropropoxifeno no tuvo ningún efecto sobre el comportamiento de apareamiento, la fertilidad, la duración de la gestación o el parto cuando las ratas fueron alimentadas con Dextropropoxifeno como un componente de su dieta diaria con una ingesta diaria estimada de Dextropropoxifeno hasta 8 veces mayor que la dosis máxima equivalente humana, basada en la comparación del área de superficie corporal. A esta dosis más alta, se redujeron el peso fetal y la supervivencia al 4º día postnatal.

**Embarazo**

No se recomienda su uso.

No hay estudios adecuados y bien controlados de Dextropropoxifeno en mujeres embarazadas. En tanto que hay pocos datos en la literatura publicada, no se han realizado estudios de reproducción animal con Dextropropoxifeno. Por lo tanto, no se sabe si Dextropropoxifeno o Dipirona pueden afectar a la reproducción o causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. **Klosidol B1 B6 B12** no debe administrarse a mujeres embarazadas.

El Dextropropoxifeno y su principal metabolito, norpropoxifeno, atraviesan la placenta humana. Los recién nacidos cuyas madres hayan tomado opiáceos en forma crónica pueden presentar depresión respiratoria o síntomas de abstinencia.

En los estudios publicados sobre reproducción en animales, no se produjeron efectos teratogénicos en los hijos nacidos de ratas preñadas o conejos que recibieron Dextropropoxifeno durante la organogénesis. Los animales preñados recibieron dosis de Dextropropoxifeno de aproximadamente 10 veces (ratas) y 4 veces (conejos) la dosis máxima recomendada en humanos (en base a comparación por  $\text{mg}/\text{m}^2$  de área de superficie corporal).

**Lactancia**

No se recomienda su uso. Dextropropoxifeno y norpropoxifeno, su principal metabolito, se excretan en la leche humana. Los estudios publicados de las madres en período de lactancia que utilizaron Dextropropoxifeno no detectaron ningún efecto adverso en los lactantes. En base a un estudio de seis parejas madre-hijo, un bebé alimentado exclusivamente con leche materna recibe aproximadamente 2% de la dosis materna ajustada por peso. Norpropoxifeno se excreta por vía

renal y la eliminación renal es menor en los recién nacidos que en los adultos. Por lo tanto, es posible que el uso materno prolongado de Dextropropoxifeno pudiera resultar en la acumulación de norpropoxifeno en el lactante. El Dextropropoxifeno y los metabolitos de la Dipirona se excretan en parte con la leche materna, razón por la que **Klosidol B1 B6 B12** no debe administrarse durante tal estado.

### Niños

No se recomienda el empleo de este producto en menores de 18 años.

### Interacciones Medicamentosas

#### *Dextropropoxifeno*

El Dextropropoxifeno se metaboliza principalmente a través de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del sistema citocromo P450 humano, por lo tanto pueden ocurrir interacciones potenciales cuando el Dextropropoxifeno se administra conjuntamente con agentes que afectan la actividad de CYP3A4. El metabolismo del Dextropropoxifeno puede ser alterado por inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazadona, amiodarona, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo y verapamilo), conduciendo a niveles plasmáticos aumentados del Dextropropoxifeno. Los pacientes que reciben Dextropropoxifeno y cualquier inhibidor del CYP3A4 deben ser monitorizados cuidadosamente durante un período de tiempo prolongado y deben hacerse ajustes de dosis si se justifica. La coadministración con agentes que inducen la actividad del CYP3A4 pueden reducir la eficacia de Dextropropoxifeno. Los inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina pueden conducir a niveles aumentados del metabolito norpropoxifeno.

También se cree que Dextropropoxifeno posee propiedades inhibitoras de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 y la administración conjunta con fármacos que se apoyan en cualquiera de estas enzimas para el metabolismo puede dar como resultado efectos farmacológicos o adversos mayores. Se han producido signos neurológicos severos, incluyendo coma, con el uso concomitante de carbamazepina (metabolizada por el CYP3A4). Se ha observado aumento del riesgo de hemorragia con agentes tipo warfarina, cuando se administran junto con Dextropropoxifeno; sin embargo, el mecanismo base de esta interacción se desconoce.

#### *Depresores del SNC*

Los pacientes que reciben analgésicos narcóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, hipnóticos sedantes u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol), concomitantemente con **Klosidol B1 B6 B12** pueden presentar una depresión aditiva del SNC. Si estos medicamentos se toman en combinación con la dosis usual de **Klosidol B1 B6 B12**, pueden dar como resultado efectos interactivos que den lugar a depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma. Cuando se contempla dicha terapia combinada, debe reducirse la dosis de uno o ambos fármacos.

#### *Analgésicos agonistas/antagonistas mixtos opioides*

Los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, pentazocina, nalbufina, butorfanol y buprenorfina) deben administrarse con precaución a pacientes que han recibido o están recibiendo un curso de tratamiento con un analgésico opioide agonista puro como **Klosidol B1 B6 B12**. En esta situación, los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos pueden reducir el efecto analgésico de **Klosidol B1 B6 B12** y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

*Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)*

Se ha informado que los IMAO intensifican los efectos de al menos un fármaco opiáceo causando ansiedad, confusión y depresión significativa de la respiración o coma. El uso de **Klosidol B1 B6 B12** no está recomendado para pacientes que toman IMAOs o dentro de 14 días de interrupción del tratamiento con los mismos.

**Dipirona**

*Ciclosporina*: La administración simultánea de Dipirona puede descender los niveles de ciclosporina.

*Clorpromazina*: Se ha descrito la presentación de cuadros de hipotermia severa cuando se la administró junto con Dipirona.

**Tiamina**

*Tiosemicarbazona, 5-Fluorouracilo*: Anulan la acción de la Tiamina.

*Antiácidos*: Inhiben la acción de la Tiamina.

**Piridoxina**

*Cicloserina, Etionamida, Hidralazina, inmunosupresores tales como Azatioprina, Clorambucilo, corticosteroides, Corticotrofina (ACTH), Ciclofosfamida, Ciclosporina, Mercaptopurina, Isoniazida,*

*Penicilamina*: Pueden producir anemia o neuritis periférica al actuar como antagonistas de la Piridoxina o aumentar la excreción renal de la misma.

*Estrógenos o contraceptivos orales conteniendo estrógenos*: Pueden aumentar las necesidades de Piridoxina.

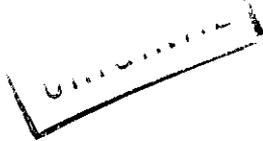
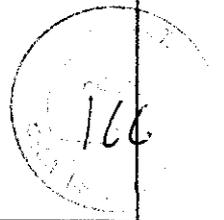
*Levodopa*: Los efectos antiparkinsonianos de este fármaco se revierten con tan solo 5 mg de Piridoxina por vía oral.

**Cianocobalamina (Vitamina B12)**

*Alcohol (ingestión excesiva durante más de 2 semanas), aminosalicilatos, Colchicina (especialmente, en asociación con aminoglucósidos)*: Pueden reducir la absorción de Vitamina B12 en el tracto gastrointestinal.

*Antibióticos*: Pueden interferir con el método de ensayo microbiológico para las concentraciones de Vitamina B12 en suero y en eritrocitos, dando lugar a resultados falsamente bajos.

*Ácido fólico*: en dosis elevadas y continuas, puede reducir las concentraciones de Vitamina B12 en sangre.



## REACCIONES ADVERSAS

Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas más comúnmente informadas fueron mareos, sedación, náuseas y vómitos. Otras reacciones adversas incluyen constipación, dolor abdominal, erupciones cutáneas, mareos, dolor de cabeza, debilidad, euforia, disforia, alucinaciones, alteraciones visuales menores.

Los eventos adversos más frecuentemente informados en la post-comercialización han incluido suicidio consumado, sobredosis accidental o intencional, dependencia del fármaco, paro cardíaco, coma, fármaco ineficaz, toxicidad del fármaco, náuseas, paro respiratorio, paro cardio-respiratorio, muerte, vómitos, mareos, convulsiones, estado confusional y diarrea. Las experiencias adversas adicionales, informadas a través de la vigilancia post-comercialización incluyen:

**Cardiovasculares:** Arritmia, bradicardia, paro cardíaco/respiratorio, paro congestivo, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, infarto de miocardio.

**Órganos de los sentidos:** Edema palpebral, visión borrosa.

**Generales:** Falta de eficacia, interacción de fármacos, tolerancia al fármaco, enfermedad símil gripe, síndrome de abstinencia del fármaco, toxicidad del fármaco, fractura de cadera, sobredosis de fármacos múltiples, sobredosis de narcóticos.

**Gastrointestinales:** Hemorragia gastrointestinal, pancreatitis aguda.

**Hepatobiliares:** Esteatosis hepática, hepatomegalia, daño hepatocelular.

**Inmunológicas:** Hipersensibilidad.

**Parámetros vitales:** Disminución de la presión arterial, frecuencia cardíaca elevada/anormal.

**Metabolismo y nutrición:** Acidosis metabólica.

**Sistema nervioso:** Ataxia, coma, mareos, somnolencia, síncope.

**Psiquiátricas:** Comportamiento anormal, estado confusional, alucinaciones, cambios del estado mental.

**Respiratorias, torácicas y mediastínicas:** Depresión respiratoria, disnea.

**Piel y tejido subcutáneo:** Erupción cutánea, prurito.

La terapia con Dextropropoxifeno se ha asociado con resultados anormales en pruebas de función hepática y, más raramente, con instancias de ictericia reversible (incluyendo ictericia colestásica).

Se ha informado miopatía subaguda dolorosa tras sobredosificación crónica con Dextropropoxifeno.

## SOBREDOSIFICACIÓN

**Klosidol B1 B6 B12** es un producto combinado que contiene Dextropropoxifeno y Dipirona. La sobredosis de **Klosidol B1 B6 B12** puede presentar signos y síntomas de una sobredosis de Dextropropoxifeno, sobredosis de Dipirona o ambos. Se han descrito casos fatales en la primera hora de la sobredosis.

**Sobredosificación con Dextropropoxifeno****Síntomas de Sobredosificación con Dextropropoxifeno**

Las manifestaciones de sobredosificación aguda con Dextropropoxifeno son las de la sobredosificación con opiáceos. El paciente suele estar somnoliento, pero puede estar estuporoso o comatoso y con convulsiones. La depresión respiratoria es característica. La frecuencia respiratoria y/o el volumen respiratorio se reducen, lo que da lugar a cianosis e hipoxia. Las pupilas, en un principio como puntas de alfiler, pueden dilatarse a medida que aumenta la hipoxia. Pueden producirse respiración de Cheyne-Stokes y apnea. La presión arterial y la frecuencia cardíaca inicialmente suelen ser normales, pero la presión arterial cae y la función cardíaca se deteriora, lo que finalmente da como resultado edema pulmonar y colapso circulatorio, a menos que se corrija la depresión respiratoria y se restablezca la ventilación adecuada lo antes posible. Pueden estar presentes arritmias cardíacas y retraso de la conducción. Se produce una acidosis respiratoria-metabólica combinada debida al CO<sub>2</sub> retenido (hipercapnia) y al ácido láctico formado durante la glucólisis anaeróbica. La acidosis puede ser grave si también se han ingerido grandes cantidades de salicilatos. Puede ocurrir la muerte.

**Tratamiento de la Sobredosificación con Dextropropoxifeno**

La atención debe dirigirse primero a establecer una vía aérea permeable y a restaurar la ventilación. Puede ser necesaria ventilación mecánica asistida, con o sin oxígeno, y si hay edema pulmonar presente puede ser deseable una presión de respiración positiva. El antagonista opiáceo naloxona, reducirá marcadamente el grado de depresión respiratoria y debe administrarse inmediatamente, preferentemente por vía intravenosa. La duración de la acción del antagonista puede ser breve. Si no se observa respuesta después de que se hayan administrado 10 mg de naloxona, el diagnóstico de toxicidad por Dextropropoxifeno debe ser cuestionado. Además de la utilización de un antagonista de los opiáceos, el paciente puede requerir ajuste cuidadoso con un anticonvulsivante para controlar las convulsiones. El carbón activado puede absorber una cantidad significativa del Dextropropoxifeno ingerido. La diálisis es de poco valor en la intoxicación por Dextropropoxifeno. Se deben realizar esfuerzos para determinar si también fueron ingeridos otros agentes, tales como alcohol, barbitúricos, tranquilizantes o depresores del SNC, ya que estos aumentan la depresión del SNC, así como provocan efectos tóxicos específicos o la muerte.

**Sobredosificación con Dipirona**

Puede presentarse: dolor abdominal, vómitos, vértigo, somnolencia que puede llegar al coma, convulsiones y trastornos de la conducción y contractilidad cardíaca.

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": (011) 4962-6666/2247**

**Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115**

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

**PRESENTACIÓN:** Envases conteniendo 20, 30, 36, 40, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, KlosidoI B1 B6 B12 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado Nº 33.685**

**Fecha de última revisión:**

**Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.**



Investigación y Tecnología Argentina

**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.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

**PROYECTO DE PROSPECTO****Klosidol B1 B6 B12 10.000****Dextropropoxifeno – Dipirona – Vitaminas B1 – B6 – B12**

FORMA FARMACÉUTICA: Inyectable Liofilizado

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA - ESTUPEFACIENTE LISTA 3

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada frasco con polvo liofilizado contiene:

Hidroxocobalamina .....	10.000 mcg
Clorhidrato de Tiamina .....	100 mg
Clorhidrato de Piridoxina .....	200 mg

Cada ampolla con solvente contiene:

Clorhidrato de Dextropropoxifeno .....	50 mg
Dipirona Sódica .....	1.500 mg

Excipientes:

Bisulfito de Sodio, Agua Destilada Esterilizada c.s.

**ADVERTENCIAS**

Se han reportado numerosos casos a nivel internacional de sobredosis accidental e intencional con Dextropropoxifeno solo o en asociación, algunos de ellos fatales dentro de la primera hora luego de la ingesta de sobredosis. Muchos de estos casos han ocurrido en pacientes que consumían al mismo tiempo alcohol u otros depresores del SNC (tranquilizantes, relajantes musculares, antidepresivos, etc.).

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados sobre este riesgo y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Se han descrito casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas inducidas por dosis supraterapéuticas (600 y 900 mg diarios de Dextropropoxifeno), por lo que se contraindica en pacientes con antecedentes cardíacos (arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del QTc en el ECG) y se recomienda indagar especialmente los antecedentes cardiovasculares y ECG de los pacientes que vayan a ser medicados con Dextropropoxifeno.

Se deberá considerar reducir la dosis en pacientes ancianos, con daño renal, hepático y en consumidores de un inhibidor del citocromo CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir, claritromicina, jugo de pomelo, etc).

El propoxifeno se encuentra incorporado dentro de un plan de Farmacovigilancia sugerido por la ANMAT. Ante cualquier duda consulte al TE 0800-333-1234. Fax: (011) 4340-0800/5252-8200 int 1159. Enviar un email a "ANMAT Responde": a responde@anmat.gov.ar desde el programa de correo que tenga o desde el formulario electrónico del sitio ANMAT.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico. Antineurítico – Neurotrófico.

### INDICACIONES

El Dextropropoxifeno no se debe utilizar en pacientes menores de 18 años.

#### **Analgesia en dolor post operatorio**

Para el tratamiento a corto plazo del dolor post operatorio, reservado para estados dolorosos agudos severos, con componente neurítico, en adultos que no respondan a los antiinflamatorios no esteroides u otros fármacos utilizados en el tratamiento del dolor.

#### **Analgesia en dolor por cáncer**

Para el tratamiento del dolor relacionado al cáncer, reservado para estados dolorosos de intensidad moderada, con componente neurítico, en adultos que no respondan a los antiinflamatorios no esteroides u otros fármacos utilizados en el tratamiento del dolor.

#### **Indicaciones para tratamiento parenteral**

Tratamiento a corto plazo del dolor post operatorio y relacionado al cáncer cuando la administración por vía oral no pueda realizarse.

La administración parenteral es reservada para los estados dolorosos de intensidad severa.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

#### **Acción Farmacológica**

##### ***Dextropropoxifeno***

El Dextropropoxifeno es un analgésico opiáceo de acción central. Los estudios in vitro demostraron que Dextropropoxifeno y el metabolito norpropoxifeno inhiben los canales de sodio (efecto anestésico local) siendo norpropoxifeno aproximadamente 2 veces más potente que el Dextropropoxifeno y Dextropropoxifeno aproximadamente 10 veces más potente que la lidocaína. El Dextropropoxifeno y el norpropoxifeno inhiben la corriente de potasio activada por voltaje transportada mediante canales de rectificación tardía rápida (hERG) cardíacos con una potencia aproximadamente igual. No está claro si los efectos sobre los canales iónicos se producen dentro del rango de dosis terapéuticas.

##### ***Dipirona***

Es un derivado pirazolónico con actividad analgésica, antipirética y espasmolítica.

Su acción analgésica es periférica (inhibición de la síntesis de prostaglandinas), aunque hay datos que indicarían un mecanismo también central a nivel del tallo cerebral, que activaría la vía inhibitoria descendente que controla el influjo nociceptivo hacia la médula espinal.

La asociación de Dextropropoxifeno y Dipirona, al actuar por mecanismo de analgesia distintos, permite lograr un efecto sobre el dolor que resulta superior al obtenido con el uso de cada principio activo por separado.

**Tiamina (Vitamina B1).**

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

**Piridoxina (Vitamina B6)**

En los eritrocitos la Piridoxina se convierte en fosfato de piridoxal, que actúa como coenzima en varios procesos metabólicos que afectan el uso de proteínas, hidratos de carbono y lípidos. La Piridoxina está implicada en la conversión del triptófano a niacina o a serotonina, descomposición de glicógeno a glucosa-1-fosfato, conversión de oxalato a glicina, síntesis del ácido gammaaminobutírico (GABA) dentro del SNC y síntesis de la protoporfirina constituyente de la hemoglobina.

**Hidroxocobalamina (Vitamina B12)**

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 de la mielina y debido, en gran parte, a sus efectos sobre el metabolismo de la metionina, ácido fólico y ácido malónico.

**Farmacocinética**

**Dextropropoxifeno**

Las concentraciones plasmáticas máximas de Dextropropoxifeno se alcanzan en 2 a 2,5 horas. Después de una dosis oral de 65 mg de Dextropropoxifeno, se consiguen niveles plasmáticos máximos de 0,05 a 0,1 mg/ml para Dextropropoxifeno y 0,1 a 0,2 mg/ml para norpropoxifeno (metabolito principal). Dosis repetidas de Dextropropoxifeno en intervalos de 6 horas conducen a un aumento de las concentraciones plasmáticas, con una meseta después de la novena dosis a las 48 horas. El Dextropropoxifeno tiene una vida media de 6 a 12 horas, mientras que la de norpropoxifeno es de 30 a 36 horas.

El Dextropropoxifeno se une a las proteínas en un 80% y tiene un gran volumen de distribución, 16 l/kg.

El Dextropropoxifeno sufre un amplio metabolismo de primer paso por las enzimas intestinales y hepáticas. La vía principal de metabolismo es la N-desmetilación mediada por el citocromo CYP3A4 a norpropoxifeno, el que es excretado por los riñones. La hidroxilación del anillo y la formación de glucurónido son vías metabólicas menores.

En 48 horas, aproximadamente el 20% al 25% de la dosis administrada de Dextropropoxifeno se excreta por la orina, la mayoría del cual es norpropoxifeno libre o conjugado. La tasa de eliminación renal de Dextropropoxifeno es de 2,6 l/min.

### **Dipirona**

Tiene una absorción intestinal muy rápida y casi completa.

La Dipirona como tal no es detectable en sangre, dado que luego de su administración tanto oral como parenteral se transforma en 4-metilamino-antipirina mediante hidrólisis. Éste compuesto sufre con posterioridad diferentes transformaciones metabólicas.

Se conocen un total de 8 metabolitos de la Dipirona; de ellos, 4 son las sustancias que representan el 65-70% de la dosis total administrada: 4-metilamino-antipirina, 4-formilamino-antipirina, 4-amino-antipirina y 4-acetilamino-antipirina.

Todos son excretados en su mayor parte por vía renal.

La eliminación urinaria es más importante luego de la administración de Dipirona por vía intravenosa que por vía oral. En casos de insuficiencia renal (*clearance* de creatinina inferior a 30 ml/min), la excreción renal disminuye y aumenta la vida media de eliminación de la 4-metilamino-antipirina.

Los 4 metabolitos se excretan con la leche materna, siendo detectables hasta 48 horas después de la administración de Dipirona.

Puede considerarse que cada uno de los metabolitos de la Dipirona posee un perfil farmacocinético diferente:

4-metilamino-antipirina: Concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 10,5 mg/l; tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) 1,4 horas;  $t_{1/2}$  3,3 horas; unión proteica 60%; *clearance* 4 ml/min; Excreción respecto a Dipirona total recibida 3%.

4-formilamino-antipirina:  $C_{m\acute{a}x}$  2 mg/l;  $t_{m\acute{a}x}$  7,2 horas;  $t_{1/2}$  10 horas; unión proteica 18%; *clearance* 40 ml/min; Excreción s/Dipirona 13%.

4-amino-antipirina:  $C_{m\acute{a}x}$  2 mg/l;  $t_{m\acute{a}x}$  5 h;  $t_{1/2}$  4,5 horas; unión proteica 50%; *clearance* 30 ml/min; Excreción s/Dipirona 6,5%.

4-acetilamino-antipirina:  $C_{m\acute{a}x}$  3 mg/l;  $t_{m\acute{a}x}$  13 horas;  $t_{1/2}$  10 horas; unión proteica 14%; *clearance* 36 ml/min; Excreción s/Dipirona 22%.

### **Tiamina, Piridoxina e Hidroxocobalamina.**

Las Vitaminas B administradas por vía intramuscular se absorben en forma rápida y completa.

#### **Tiamina.**

Se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal (casi completamente como metabolitos). Las cantidades superiores a las necesidades diarias se excretan en la orina como producto inalterado y metabolitos.

***Piridoxina.***

Se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal (casi totalmente como metabolitos). El excedente, después de cubrir las necesidades diarias, se excreta en la orina, en su mayoría inalterado.

***Hidroxocobalamina (Vitamina B<sub>12</sub>).***

Se han determinado tres transcobalaminas (Transcobalaminas I, II y III). La Vitamina B<sub>12</sub> 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 Vitamina B<sub>12</sub> se encuentra en el hígado.

La bilis es la principal vía de excreción de la Vitamina B<sub>12</sub>. Las dos terceras partes de la Vitamina B<sub>12</sub> 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 las materias fecales, pudiendo aumentar la cantidad de Vitamina B<sub>12</sub> 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 Vitamina B<sub>12</sub> por la orina es muy escasa. Al aumentar progresivamente las dosis administradas, la filtración glomerular se torna cada vez más importante. Esto se debe a que la capacidad de ligadura a las proteínas plasmáticas y de almacenamiento en el hígado ha sido saturada.

**Poblaciones especiales*****Insuficiencia hepática***

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal farmacocinético ni de Dextropropoxifeno solo ni en combinación en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Tras la administración oral de Dextropropoxifeno en pacientes con cirrosis, las concentraciones plasmáticas de Dextropropoxifeno fueron considerablemente más altas y las concentraciones de norpropoxifeno fueron mucho más bajas que en los pacientes de control. Esto es probablemente debido a una disminución del metabolismo de primer paso de Dextropropoxifeno administrado por vía oral en estos pacientes. La proporción de las Áreas Bajo la Curva (ABC) de norpropoxifeno/Dextropropoxifeno fue significativamente menor en pacientes con cirrosis (0,5 a 0,9) que en los controles (2,5 a 4).

***Insuficiencia renal***

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal farmacocinético de Dextropropoxifeno solo o en combinación en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Tras la administración oral de Dextropropoxifeno en pacientes anéfricos, los valores de ABC y C<sub>máx</sub> fueron un promedio de 76% y 88% mayores, respectivamente. La diálisis elimina sólo cantidades insignificantes (8%) de la dosis administrada de Dextropropoxifeno.

**POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN****Adultos a partir de los 18 años**

La dosis se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación en adultos, se aconseja administrar:

***Klosidol B1 B6 B12 10.000, 1 frasco-ampolla por vía intramuscular profunda exclusivamente, 2 veces por día (cada 12 horas).***

Se deberá considerar reducir la dosis en pacientes ancianos, con daño renal, hepático y en consumidores de un inhibidor del CYP 3A4.

***Dosis máxima diaria:*** 1 frasco-ampolla IM cada 6 horas, (4 frascos-ampolla/día = Dipirona 6000 mg, Dextropropoxifeno Clorhidrato 200 mg, Hidroxocobalamina 40 mg, Tiamina Clorhidrato 400 mg, Piridoxina Clorhidrato 800 mg).

No debe mezclarse la solución reconstituida con otros medicamentos en la jeringa de aplicación ya que pueden ser incompatibles.

La administración parenteral de analgésicos es reservada para los estados dolorosos agudos serios, cuando la administración por vía oral no puede realizarse, y puede asociarse en forma imprevisible a hipotensión arterial, por lo que se recomienda efectuarla con el paciente acostado, bajo vigilancia médica. Los medios necesarios contra un shock posible deben estar disponibles.

**CONTRAINDICACIONES**

Antecedentes de alergia al Dextropropoxifeno, a los pirazolónicos o a alguno de los componentes de la formulación.

Pacientes alcohólicos o que son propensos a consumir alcohol mientras toman el Dextropropoxifeno.

Pacientes con ideas suicidas o propensos a las adicciones.

Contraindicado en pacientes con depresión respiratoria significativa (en ausencia de equipo de resucitación) y en pacientes con asma bronquial o hipercapnia aguda o severa.

Contraindicado en pacientes con sospecha de íleo paralítico.

Antecedentes de arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del intervalo QTc en el ECG (ver PRECAUCIONES).

Embarazo y Lactancia.

Menores de 18 años.

Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa. Porfiria hepática. Uso simultáneo de medicamentos que contengan orfenadrina.

**ADVERTENCIAS*****Riesgo de sobredosis***

Han habido numerosos casos de sobredosis accidental e intencional con productos de Dextropropoxifeno solos o en combinación con otros depresores del Sistema nervioso Central

(SNC), incluyendo alcohol. Las muertes dentro de la primera hora de la sobredosificación no son infrecuentes. Muchas de las muertes relacionadas con el Dextropropoxifeno han ocurrido en pacientes con antecedentes previos de trastornos emocionales o ideación/intento suicida y/o la administración concomitante de sedantes, tranquilizantes, relajantes musculares, antidepresivos u otros fármacos depresores del SNC. No prescribir Dextropropoxifeno para pacientes con tendencias suicidas o con antecedentes de ideación suicida.

#### ***Depresión respiratoria***

La depresión respiratoria es el principal riesgo de todas las preparaciones de agonistas opiáceos. La depresión respiratoria se presenta con mayor frecuencia en pacientes ancianos o debilitados, por lo general después de dosis iniciales grandes en pacientes no tolerantes, o cuando los opiáceos se administran junto con otros agentes que deprimen la respiración. **Klosidol B1 B6 B12 10.000** debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y en pacientes que tienen reserva respiratoria disminuida sustancialmente, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente. En dichos pacientes, incluso las dosis terapéuticas habituales de **Klosidol B1 B6 B12 10.000** pueden disminuir el impulso respiratorio hasta el punto de la apnea. En estos pacientes debe considerarse analgésicos no opiáceos alternativos, y los opiáceos deben emplearse sólo bajo supervisión médica cuidadosa a la dosis efectiva más baja.

#### ***Efectos cardiovasculares***

**Klosidol B1 B6 B12 10.000**, al igual que todos los analgésicos opioides, puede causar hipotensión severa en un individuo cuya capacidad para mantener la presión arterial ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido, o después de la administración concomitante con fármacos como fenotiazinas u otros agentes que comprometen el tono vasomotor. **Klosidol B1 B6 B12 10.000** puede producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios. **Klosidol B1 B6 B12 10.000**, al igual que todos los analgésicos opioides, debe administrarse con precaución a pacientes en estado de shock circulatorio, ya que la vasodilatación producida por el fármaco puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial.

Se han descrito casos de pacientes y voluntarios sanos modificaciones electrocardiográficas, por lo que se contraindica en pacientes con antecedentes cardíacos (arritmias, bloqueos de conducción, prolongación del QTc en el ECG )

#### ***Lesiones craneoencefálicas y aumento de presión intracraneal***

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del líquido cefalorraquídeo pueden ser marcadamente exagerados en presencia de lesiones craneoencefálicas, otras lesiones intracraneales o un aumento pre-existente de la presión intracraneal. Por otra parte, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden oscurecer el curso clínico de pacientes con lesiones craneoencefálicas.

**Uso con alcohol**

Los pacientes deben ser advertidos sobre el uso concomitante de Dextropropoxifeno y alcohol, debido a los efectos aditivos potencialmente graves sobre el SNC de estos agentes que pueden conducir a la muerte.

**Dipirona**

La Dipirona es un analgésico-antipirético del grupo de las pirazonas, por lo que, en pacientes hipersensibles a tales fármacos, pueden llegar a presentarse trastornos hemáticos por mecanismo inmunoalérgico, siendo el de mayor significación la agranulocitosis. Tal eventualidad es excepcional (en un exceso de riesgo de uno en un millón) pero debe pensarse en la misma cuando en un paciente que esté recibiendo Dipirona aparezcan bruscamente: fiebre elevada y/o síntomas de angina (dolor de garganta, dificultades para tragar) y/o inflamación o ulceración de mucosa bucal, nasal o ano-genital. En tal eventualidad debe suspenderse de inmediato la administración de Dipirona y realizarse un control hematológico.

La Dipirona, al igual que todo medicamento, es capaz de inducir reacciones alérgicas en sujetos predispuestos. La manifestación más grave de esta patología es el desencadenamiento de un shock anafiláctico, que puede presentarse inmediatamente después de la administración o dentro de la hora posterior. Son signos de inminencia del mismo: náuseas, mareo, estupor, disnea, prurito, sudoración fría, palidez o rubor de piel, taquicardia, sensación de frío por caída brusca de la tensión arterial.

La administración de Dipirona debe realizarse sólo si es estrictamente necesaria y bajo supervisión médica, en los siguientes casos:

Pacientes con asma bronquial, infecciones respiratorias crónicas o con hipersensibilidad hacia elementos no medicamentosos (ej.: alimentos, colorantes, pieles, etc.) que reaccionan con cuadros alérgicos (pudiendo llegar al shock) ante la administración de ciertos analgésicos y antiinflamatorios no esteroides.

Pacientes con reacciones de hipersensibilidad (enrojecimiento cutáneo, lagrimeo) ante la ingesta de bebidas alcohólicas.

Pacientes con trastornos previos de la hemopoyesis o que estén recibiendo medicamentos citostáticos.

Durante el tratamiento, puede llegar a observarse en algunos pacientes una coloración rojiza de la orina que carece de importancia pues se debe a la presencia de ácido rubazónico un metabolito inerte excretado de la Dipirona.

No es aconsejable la administración simultánea de este medicamento con otros potencialmente depresores de la médula ósea.

**PRECAUCIONES**

El Dextropropoxifeno no se debe emplear para los dolores leves. Debido al riesgo de reacciones adversas serias su uso esta justificado solo en estados dolorosos de intensidad moderada o severa donde otras medidas no estén disponibles.

Se han descrito casos de pacientes y voluntarios sanos con modificaciones electrocardiográficas inducidas por dosis supratrapéuticas (600 y 900 mg diarios de Dextropropoxifeno), por lo que se recomienda indagar especialmente los antecedentes cardiovasculares y ECG de los pacientes que vayan a ser medicados con Dextropropoxifeno (ver CONTRAINDICACIONES).

El metabolismo del Dextropropoxifeno se puede alterar por los inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazodona, amiodarona, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo, y verapamilo) produciendo aumentos en los niveles plasmáticos del Dextropropoxifeno (ver "INTERACCIONES").

Los pacientes que reciben Dextropropoxifeno y cualquier inhibidor CYP3A4 deben ser supervisados cuidadosamente por un periodo de tiempo prolongado y los ajustes de la dosificación deben ser hechos solo con autorización médica.

El médico deberá recordar al paciente que **NUNCA EXCEDA LAS DOSIS RECOMENDADAS, NI CONSUMA ALCOHOL MIENTRAS TOMA DEXTROPROPOXIFENO.** Prescribir Dextropropoxifeno con cautela en pacientes que reciben drogas antidepresivas o tranquilizantes y en pacientes que ingieren alcohol en exceso.

**Tolerancia y Dependencia Física**

La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis de opiáceos para mantener un efecto definido tal como analgesia (en ausencia de progresión de enfermedad u otros factores externos). La dependencia física se manifiesta por síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta de un fármaco o tras la administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son raras durante el tratamiento crónico con opiáceos.

La abstinencia de opiáceos o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunas o todas las siguientes manifestaciones: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia, y midriasis. También pueden desarrollarse otros síntomas, tales como: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea o aumento de la presión arterial, la frecuencia respiratoria o la frecuencia cardíaca. En general, los opiáceos no deben ser interrumpidos abruptamente (ver "Suspensión del Tratamiento").

Si **Klosidol B1 B6 B12 10.000** se interrumpe bruscamente en un paciente físicamente dependiente, puede producirse síndrome de abstinencia (ver "PRECAUCIONES, Abuso y dependencia") Si se presentan signos y síntomas de abstinencia, los pacientes deben ser tratados mediante restablecimiento de la terapia con opiáceos seguido de la reducción gradual de la dosis

de **Klosidol B1 B6 B12 10.000** combinada con apoyo sintomático (ver "Suspensión del Tratamiento").

#### Uso en enfermedad del páncreas/tracto biliar

**Klosidol B1 B6 B12 10.000** puede causar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda. Los opiáceos como **Klosidol B1 B6 B12 10.000** pueden causar aumentos en el nivel de amilasa sérica.

#### Insuficiencia Hepática o Renal

No hay información suficiente para hacer recomendaciones de dosis con respecto al uso de Dextropropoxifeno tanto solo como en combinación en pacientes con insuficiencia hepática o renal en función del grado de deterioro. En caso de insuficiencia hepática y/o deterioro de la función renal pueden producirse concentraciones plasmáticas mayores y/o la eliminación retardada (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES"). Si el fármaco se usa en estos pacientes, debe utilizarse con precaución debido al metabolismo hepático de Dextropropoxifeno y la excreción renal de sus metabolitos.

#### Abuso y dependencia

Dado que Dextropropoxifeno es un agonista opiáceo, puede ser sometido a uso indebido, abuso y adicción. La adicción a los opiáceos prescritos para el tratamiento del dolor no ha sido estimada. Sin embargo, se producen solicitudes de los opiáceos de pacientes adictos a opiáceos. Por esto, los médicos deben tomar el cuidado apropiado en la prescripción de **Klosidol B1 B6 B12 10.000**.

Los analgésicos opiáceos pueden causar dependencia psicológica y física. La dependencia física da como resultado síntomas de abstinencia en pacientes que suspenden abruptamente el fármaco tras la administración a largo plazo. También, pueden precipitarse síntomas de abstinencia por la administración de fármacos con actividad antagonista opiáceo, por ejemplo, naloxona o agonistas/antagonistas mixtos de los analgésicos (pentazocina, butorfanol, nalbufina, dezocina) (ver "SOBREDOSIFICACIÓN"). La dependencia física por lo general no se produce en un grado clínicamente significativo, hasta después de varias semanas de uso continuado de opiáceos. La tolerancia, en la que son necesarias dosis cada vez más grandes para producir el mismo grado de analgesia, se manifiesta inicialmente por la duración acortada de un efecto analgésico y posteriormente, por disminuciones en la intensidad de la analgesia.

En pacientes con dolor crónico, y en pacientes con cáncer que son tolerantes a los opiáceos, la administración de **Klosidol B1 B6 B12 10.000** debe guiarse por el grado de tolerancia manifestado y las dosis necesarias para aliviar adecuadamente el dolor. La gravedad del síndrome de abstinencia a **Klosidol B1 B6 B12 10.000** puede depender del grado de dependencia física. La suspensión se caracteriza por rinitis, mialgia, calambres abdominales y diarrea ocasional. Los síntomas más observables desaparecen en 5 a 14 días sin tratamiento; sin

embargo puede haber una fase de abstinencia crónica o secundaria que puede durar de 6 a 12 meses caracterizada por insomnio, irritabilidad y dolores musculares. El paciente debe desintoxicarse mediante reducción gradual de la dosis. Los trastornos gastrointestinales o la deshidratación deben tratarse con medidas de apoyo.

#### **Suspensión del Tratamiento**

Para los pacientes que utilizaron **Klosidol B1 B6 B12 10.000** de forma regular durante un período de tiempo, cuando la terapia con **Klosidol B1 B6 B12 10.000** ya no sea necesaria para el tratamiento de su dolor, puede ser útil discontinuar gradualmente **Klosidol B1 B6 B12 10.000** a lo largo del tiempo para prevenir el desarrollo de un síndrome de abstinencia de opiáceos (ver "PRECAUCIONES, Abuso y dependencia"). En general, la terapia puede disminuirse en un 25% a 50% por día con un monitoreo cuidadoso de los signos y síntomas de abstinencia. Si el paciente desarrolla estos signos o síntomas, la dosis debe ser elevada al nivel anterior y titularse más lentamente, ya sea aumentando el intervalo entre disminuciones, disminuyendo la cantidad de cambio en la dosis, o ambos.

#### **Capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias**

El Dextropropoxifeno puede reducir la capacidad de conducción de vehículos y manejo de maquinarias.

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

El potencial mutagénico y carcinogénico de Dextropropoxifeno solo o en combinación no ha sido evaluado.

En estudios en animales Dextropropoxifeno no tuvo ningún efecto sobre el comportamiento de apareamiento, la fertilidad, la duración de la gestación o el parto cuando las ratas fueron alimentadas con Dextropropoxifeno como un componente de su dieta diaria con una ingesta diaria estimada de Dextropropoxifeno hasta 8 veces mayor que la dosis máxima equivalente humana, basada en la comparación del área de superficie corporal. A esta dosis más alta, se redujeron el peso fetal y la supervivencia al 4º día postnatal.

#### **Embarazo**

No se recomienda su uso.

No hay estudios adecuados y bien controlados de Dextropropoxifeno en mujeres embarazadas. En tanto que hay pocos datos en la literatura publicada, no se han realizado estudios de reproducción animal con Dextropropoxifeno. Por lo tanto, no se sabe si Dextropropoxifeno o Dipirona pueden afectar a la reproducción o causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. **Klosidol B1 B6 B12 10.000** no debe administrarse a mujeres embarazadas.

El Dextropropoxifeno y su principal metabolito, norpropoxifeno, atraviesan la placenta humana. Los recién nacidos cuyas madres hayan tomado opiáceos en forma crónica pueden presentar depresión respiratoria o síntomas de abstinencia.

En los estudios publicados sobre reproducción en animales, no se produjeron efectos teratogénicos en los hijos nacidos de ratas preñadas o conejos que recibieron Dextropropoxifeno durante la organogénesis. Los animales preñados recibieron dosis de Dextropropoxifeno de aproximadamente 10 veces (ratas) y 4 veces (conejos) la dosis máxima recomendada en humanos (en base a comparación por  $\text{mg}/\text{m}^2$  de área de superficie corporal).

#### **Lactancia**

No se recomienda su uso. Dextropropoxifeno y norpropoxifeno, su principal metabolito se excretan en la leche humana. Los estudios publicados de las madres en lactancia que utilizaron Dextropropoxifeno no detectaron ningún efecto adverso en los lactantes. En base a un estudio de seis parejas madre-hijo, un bebé alimentado exclusivamente con leche materna recibe aproximadamente 2% de la dosis materna ajustada por peso. Norpropoxifeno se excreta por vía renal y la eliminación renal es menor en los recién nacidos que en los adultos. Por lo tanto, es posible que el uso materno prolongado de Dextropropoxifeno pudiera resultar en la acumulación de norpropoxifeno en el lactante. El Dextropropoxifeno y los metabolitos de la Dipirona se excretan en parte con la leche materna, razón por la que **Klosidol B1 B6 B12 10.000** no debe administrarse durante tal estado.

#### **Niños**

No se recomienda el empleo de este producto en menores de 18 años.

#### **Interacciones Medicamentosas**

##### ***Dextropropoxifeno***

El Dextropropoxifeno se metaboliza principalmente a través de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del sistema citocromo P450 humano, por lo tanto pueden ocurrir interacciones potenciales cuando el Dextropropoxifeno se administra conjuntamente con agentes que afectan la actividad de CYP3A4. El metabolismo del Dextropropoxifeno puede ser alterado por inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazadona, amiodarona, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo y verapamilo), conduciendo a niveles plasmáticos aumentados del Dextropropoxifeno. Los pacientes que reciben Dextropropoxifeno y cualquier inhibidor del CYP3A4 deben ser monitorizados cuidadosamente durante un período de tiempo prolongado y deben hacerse ajustes de dosis si se justifica. La coadministración con agentes que inducen la actividad del CYP3A4 pueden reducir la eficacia de Dextropropoxifeno. Los inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina pueden conducir a niveles aumentados del metabolito (norpropoxifeno).

También se cree que Dextropropoxifeno posee propiedades inhibitorias de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 y la administración conjunta con fármacos que se apoyan en cualquiera de estas enzimas para el metabolismo puede dar como resultado efectos farmacológicos o adversos mayores. Se han producido signos neurológicos severos, incluyendo coma, con el uso concomitante de carbamazepina (metabolizada por el CYP3A4). Se ha observado aumento del

riesgo de hemorragia con agentes tipo warfarina, cuando se administran junto con Dextropropoxifeno; sin embargo, el mecanismo base de esta interacción se desconoce.

#### Depresores del SNC

Los pacientes que reciben analgésicos narcóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, hipnóticos sedantes u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol), concomitantemente con **Klosidol B1 B6 B12 10.000** pueden presentar una depresión aditiva del SNC. Si estos medicamentos se toman en combinación con la dosis usual de **Klosidol B1 B6 B12 10.000**, pueden dar como resultado efectos interactivos que den lugar a depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma. Cuando se contempla dicha terapia combinada, debe reducirse la dosis de uno o ambos fármacos.

#### Analgésicos agonistas/antagonistas mixtos opioides

Los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, pentazocina, nalbufina, butorfanol y buprenorfina) deben administrarse con precaución a pacientes que han recibido o están recibiendo un curso de tratamiento con un analgésico opioide agonista puro como **Klosidol B1 B6 B12 10.000**. En esta situación, los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos pueden reducir el efecto analgésico de **Klosidol B1 B6 B12 10.000** y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

#### Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Se ha informado que los IMAO intensifican los efectos de al menos un fármaco opiáceo causando ansiedad, confusión y depresión significativa de la respiración o coma. El uso de **Klosidol B1 B6 B12 10.000** no está recomendado para pacientes que toman IMAOs o dentro de 14 días de interrupción del tratamiento con los mismos

#### Dipirona

*Ciclosporina*: La administración simultánea de Dipirona puede descender los niveles de ciclosporina.

*Clorpromazina*: Se ha decripto la presentación de cuadros de hipotermia severa cuando se la administró junto con Dipirona.

#### Tiamina

*Tiosemicarbazona, 5-Fluorouracilo*: Anulan la acción de la Tiamina.

*Antiácidos*: Inhiben la acción de la Tiamina.

#### Piridoxina

*Cicloserina, Etionamida, Hidralazina, inmunosupresores tales como Azatioprina, Clorambucilo, corticosteroides, Corticotrofina (ACTH), Ciclofosfamida, Ciclosporina, Mercaptopurina, Isoniazida, Penicilamina*: Pueden producir anemia o neuritis periférica al actuar como antagonistas de la Piridoxina o aumentar la excreción renal de la misma.

*Estrógenos o contraceptivos orales conteniendo estrógenos*: Pueden aumentar las necesidades de Piridoxina.

**Levodopa:** Los efectos antiparkinsonianos de este fármaco se revierten con tan solo 5 mg de Piridoxina por vía oral.

**Hidroxocobalamina (Vitamina B12)**

**Alcohol (ingestión excesiva durante más de 2 semanas), aminosalicilatos, Colchicina (especialmente, en asociación con aminoglucósidos):** Pueden reducir la absorción de Vitamina B12 en el tracto gastrointestinal.

**Antibióticos:** Pueden interferir con el método de ensayo microbiológico para las concentraciones de Vitamina B12 en suero y en eritrocitos, dando lugar a resultados falsamente bajos.

**Ácido fólico:** en dosis elevadas y continuas, puede reducir las concentraciones de Vitamina B12 en sangre.

**REACCIONES ADVERSAS**

Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas más comúnmente informadas fueron mareos, sedación, náuseas y vómitos. Otras reacciones adversas incluyen constipación, dolor abdominal, erupciones cutáneas, mareos, dolor de cabeza, debilidad, euforia, disforia, alucinaciones, alteraciones visuales menores.

Los eventos adversos más frecuentemente informados en la post-comercialización han incluido suicidio consumado, sobredosis accidental o intencional, dependencia del fármaco, paro cardíaco, coma, fármaco ineficaz, toxicidad del fármaco, náuseas, paro respiratorio, paro cardio-respiratorio, muerte, vómitos, mareos, convulsiones, estado confusional y diarrea. Las experiencias adversas adicionales, informadas a través de la vigilancia post-comercialización incluyen:

**Cardiovasculares:** Arritmia, bradicardia, paro cardíaco/respiratorio, paro congestivo, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, infarto de miocardio.

**Órganos de los sentidos:** Edema palpebral, visión borrosa.

**Generales:** Falta de eficacia, interacción de fármacos, tolerancia al fármaco, enfermedad simil gripe, síndrome de abstinencia del fármaco, toxicidad del fármaco, fractura de cadera, sobredosis de fármacos múltiples, sobredosis de narcóticos.

**Gastrointestinales:** Hemorragia gastrointestinal, pancreatitis aguda.

**Hepatobiliares:** Esteatosis hepática, hepatomegalia, daño hepatocelular.

**Inmunológicas:** Hipersensibilidad.

**Parámetros vitales:** Disminución de la presión arterial, frecuencia cardíaca elevada/anormal.

**Metabolismo y nutrición:** Acidosis metabólica.

**Sistema nervioso:** Ataxia, coma, mareos, somnolencia, síncope.

**Psiquiátricas:** Comportamiento anormal, estado confusional, alucinaciones, cambios del estado mental.

**Respiratorias, torácicas y mediastínicas:** Depresión respiratoria, disnea.

**Piel y tejido subcutáneo:** Erupción cutánea tipo "rash". Prurito. Dolor, tumefacción o reacción flogótica en el sitio de inyección.

**Genitourinarias:** Coloración rojiza de la orina, totalmente inocua.

La terapia con Dextropropoxifeno se ha asociado con resultados anormales en pruebas de función hepática y, más raramente, con instancias de ictericia reversible (incluyendo ictericia colestásica).

Se ha informado miopatía subaguda dolorosa tras sobredosificación crónica con Dextropropoxifeno.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

**Klosidol B1 B6 B12 10.000** es un producto combinado que contiene Dextropropoxifeno, Dipirona y Vitaminas B. La sobredosis de **Klosidol B1 B6 B12 10.000** puede presentar signos y síntomas de una sobredosis de Dextropropoxifeno, sobredosis de Dipirona o ambos. Se han descrito casos fatales en la primera hora de la sobredosis.

#### **Sobredosificación con Dextropropoxifeno**

##### ***Síntomas de Sobredosificación con Dextropropoxifeno***

Las manifestaciones de sobredosificación aguda con Dextropropoxifeno son las de la sobredosificación con opiáceos. El paciente suele estar somnoliento, pero puede estar estuporoso o comatoso y con convulsiones. La depresión respiratoria es característica. La frecuencia respiratoria y/o el volumen respiratorio se reducen, lo que da lugar a cianosis e hipoxia. Las pupilas, en un principio como puntas de alfiler, pueden dilatarse a medida que aumenta la hipoxia. Pueden producirse respiración de Cheyne-Stokes y apnea. La presión arterial y la frecuencia cardíaca inicialmente suelen ser normales, pero la presión arterial cae y la función cardíaca se deteriora, lo que finalmente da como resultado edema pulmonar y colapso circulatorio, a menos que se corrija la depresión respiratoria y se restablezca la ventilación adecuada lo antes posible. Pueden estar presentes arritmias cardíacas y retraso de la conducción. Se produce una acidosis respiratoria-metabólica combinada debida al CO<sub>2</sub> retenido (hipercapnia) y al ácido láctico formado durante la glucólisis anaeróbica. La acidosis puede ser grave si también se han ingerido grandes cantidades de salicilatos. Puede ocurrir la muerte.

##### ***Tratamiento de la Sobredosificación con Dextropropoxifeno***

La atención debe dirigirse primero a establecer una vía aérea permeable y a restaurar la ventilación. Puede ser necesaria ventilación mecánica asistida, con o sin oxígeno, y si hay edema pulmonar presente puede ser deseable una presión de respiración positiva. El antagonista opiáceo naloxona, reducirá marcadamente el grado de depresión respiratoria y debe administrarse inmediatamente, preferentemente por vía intravenosa. La duración de la acción del antagonista puede ser breve. Si no se observa respuesta después de que se hayan administrado 10 mg de naloxona, el diagnóstico de toxicidad por Dextropropoxifeno debe ser cuestionado. Además de la utilización de un antagonista de los opiáceos, el paciente puede requerir ajuste cuidadoso con un anticonvulsivante para controlar las convulsiones. El carbón activado puede

absorber una cantidad significativa del Dextropropoxifeno ingerido. La diálisis es de poco valor en la intoxicación por Dextropropoxifeno. Se deben realizar esfuerzos para determinar si también fueron ingeridos otros agentes, tales como alcohol, barbitúricos, tranquilizantes o depresores del SNC, ya que estos aumentan la depresión del SNC, así como provocan efectos tóxicos específicos o la muerte.

**Sobredosificación con Dipirona**

Puede presentarse: dolor abdominal, vómitos, vértigo, somnolencia que puede llegar al coma, convulsiones y trastornos de la conducción y contractilidad cardíaca.

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": (011) 4962-6666/2247**

**Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115**

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

**PRESENTACIÓN:** Envases conteniendo 3 y 6 frascos con polvo liofilizado y 3 y 6 ampollas con 3 ml ó 5 ml de solvente.

**Hospitalario:** Envases conteniendo 100 frascos con polvo liofilizado y 100 ampollas con 3 ml ó 5 ml de solvente.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, Klosidol B1 B6 B12 10.000 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado Nº 33.685

**Fecha de última revisión:**

**Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.**



Investigación y Tecnología Argentina

**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.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**