



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 4113

BUENOS AIRES, 21 MAY 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001297-15-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para los productos OXADISTEN / DICLOFENAC - PRIDINOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC 50 mg - PRIDINOL 4 mg; INYECTABLE INTRAMUSCULAR, DICLOFENAC 75 mg - PRIDINOL 2,2 mg; OXADISTEN CB / DICLOFENAC - PRIDINOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS, DICLOFENAC 50 mg - PRIDINOL 4 mg, autorizado por el Certificado N° 21.016.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 609 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Re  
Cyl



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 4113

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 292 a 302, 320 a 330, 348 a 358, 385 a 395, 413 a 423, 441 a 451, 478 a 488, 507 a 517 y 536 a 546, e información para el paciente de fojas 303 a 307, 331 a 335, 359 a 363, 396 a 400, 424 a 428, 452 a 456, 489 a 494, 518 a 523 y 547 a 552, desglosando de fojas 292 a 302, 385 a 395, 478 a 488, 303 a 307, 396 a 400 y 489 a 494, para las Especialidades Medicinales denominadas OXADISTEN / DICLOFENAC - PRIDINOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC 50 mg - PRIDINOL 4 mg; INYECTABLE INTRAMUSCULAR, DICLOFENAC 75 mg - PRIDINOL 2,2 mg; OXADISTEN CB / DICLOFENAC - PRIDINOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS, DICLOFENAC 50 mg - PRIDINOL 4 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS BETA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado

Rp.  
G /



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N°

4 1 1 3

N° 21.016 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-001297-15-5

DISPOSICIÓN N°

nc

4 1 1 3

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

4 1 1 3

**PROYECTO DE PROSPECTO**

21 MAY 2015

**OXADISTEN  
DICLOFENAC – PRIDINOL  
Comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina****Venta Bajo Receta****FORMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac sódico	50 mg
Mesilato de pridinol	4 mg
Lactosa, povidona, almidón de maíz, goma guar, estearato de magnesio, eudragit S100, dietilftalato, dióxido de titanio, azul brillante FCF, punzó 4R y tartracina	c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Analgésico, antiinflamatorio, miorrelajante. Código ATC: M01AB55.

**INDICACIONES**

Procesos inflamatorios y/o dolorosos con contractura muscular. Afecciones reumáticas articulares y extrarticulares. Fibrositis. Mialgias. Lumbalgias. Ciatalgias. Tortícolis. Traumatismos. Esguinces.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES****Acción farmacológica**

OXADISTEN es la combinación de diclofenac sódico, un analgésico antiinflamatorio no esteroide, y mesilato de pridinol, un miorrelajante de acción central.

**Diclofenac**

Químicamente es el ácido 2-[(2,6-diclorefenil)amino]fenilacético, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica.

El mecanismo de acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el diclofenac inhibe a las dos isoenzimas de la ciclooxigenasa conocidas actualmente (COX-1 y COX-2). Se ha informado que el diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y ácido 5-hidroxiicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. El diclofenac impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

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

**LABORATORIOS BETA S.A.**

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

**LABORATORIOS BETA S.A.**

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

413



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

### **Pridinol**

Es un miorrelajante de acción central indicado en el tratamiento sintomático del espasmo y la contractura muscular. Ejerce un efecto inhibitorio selectivo a nivel del sistema nervioso central y consecuentemente, sobre los segmentos espinales y sus correspondientes arcos reflejos. Se ha descrito cierta acción de tipo antimuscarínica.

### **Farmacocinética**

#### **Diclofenac**

Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal del diclofenac es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas entre 0,33 y 2 horas después de su ingestión. Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración. En el líquido sinovial el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 horas. El clearance sistémico total del diclofenac en plasma asciende a  $263 \pm 56$  ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas. La unión del diclofenac a las proteínas plasmáticas es de más del 99%. El diclofenac es metabolizado por el hígado y excretado por vía biliar y renal, principalmente como metabolitos en forma de glucuronatos o sulfatos. Solamente un 1% de la dosis eliminada por la orina corresponde a diclofenac libre; los conjugados representan un 5-10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5 % de la dosis se elimina por la bilis.

El metabolito principal en humanos es el 4-hidroxiclofenac y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del diclofenac (3-hidroxi, 5-hidroxi, 4,5-dihidroxiclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina.

La eliminación del diclofenac y de sus metabolitos es rápida: alrededor del 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración.

Los parámetros farmacocinéticos del diclofenac se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos. Los pacientes con alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos.

#### **Pridinol**

Estudios realizados en animales, han mostrado las siguientes características:

Administrado por vía IV a perros, sólo el 2% de la dosis aparece en plasma luego de la inyección; menos de un 9% de la dosis se recupera de la orina en 2 horas como pridinol inmodificado y su glucuronoconjugado. No se encontró pridinol en la orina de 2 a 7 horas luego de la administración. Luego de administración oral de  $^{14}\text{C}$ -pridinol a ratones, el 94% de la radiactividad está fuera del tracto digestivo a las 12 horas. La radiactividad máxima en plasma se detecta dentro de la hora de la administración. Entre el 30 y 40% de la dosis se encuentra en la bilis y los tejidos, especialmente hígado y riñones.

La radiactividad es eliminada en un 80% a las 24 horas y en un 96% en 4 días; el 56% de la misma mediante excreción urinaria.

Ese comportamiento indica que el pridinol es rápidamente tomado por los tejidos luego de la administración. Eso es objetivamente demostrado al analizar la radiactividad luego de aplicar  $^{14}\text{C}$ -pridinol y comprobar que, a los 30 minutos, su concentración es mayor en tejidos que en plasma.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

A pesar de que pridinol es utilizado terapéuticamente desde hace más de 20 años, no se cuenta con estudios farmacocinéticos en humanos.

### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja 1 comprimido de OXADISTEN (diclofenac 50 mg, pridinol 4 mg) cada 12 horas, preferentemente con las comidas. En ningún caso se debe superar la dosis máxima de 1 comprimido cada 8 horas.

Los comprimidos pueden ingerirse indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras, preferentemente con 1 vaso completo de agua o de otra bebida no alcohólica. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad de absorción de las sustancias activas.

Considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales de OXADISTEN y otras opciones terapéuticas antes de decidir usarlo. Utilizar la dosis efectiva más baja durante el período más breve compatible con los objetivos terapéuticos en el paciente individual.

La duración del tratamiento se determinará según criterio médico de acuerdo al tipo y a la evolución de la afección.

La experiencia con otros AINEs ha mostrado que, al iniciar la terapéutica con dosis máximas en pacientes con riesgo aumentado debido a enfermedad renal o hepática, bajo peso corporal (< de 60 kg), edad avanzada, predisposición a úlcera péptica o sensibilidad conocida a los efectos de los AINEs, es probable que se incremente la frecuencia de reacciones adversas. En pacientes con deterioro de la función hepática puede ser necesario reducir la dosis.

Dosis mínima: 1 comprimido diario.

Dosis máxima: 2 comprimidos diarios.

### CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación.

Embarazo. Lactancia.

Pacientes con antecedentes de crisis asmáticas, urticaria u otras reacciones alérgicas con la administración de aspirina u otros AINEs.

Úlcera gastroduodenal.

Insuficiencia hepática o renal severa.

Pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de bypass coronario.

### ADVERTENCIAS

La posibilidad de aparición de efectos adversos es mayor en los pacientes de edad avanzada.

Debido a posibles efectos anticolinérgicos, no se recomienda su administración en casos de: glaucoma de ángulo estrecho, trastornos urodinámicos con residuo miccional, oclusión mecánica del tracto gastrointestinal, taquiarritmias, megacolon y edema agudo de pulmón.

Se deberá tener especial cuidado al prescribir inhibidores de la COX-2, entre ellos diclofenac, en pacientes con factores de riesgo predisponentes para contraer eventos cardiovasculares, tales como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes o tabaquismo, así como también en aquellos que

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

presenten enfermedad arterial periférica. En función de la asociación reportada entre aumento del riesgo cardiovascular (por ejemplo eventos coronarios) y exposición a los inhibidores de la COX-2, entre ellos diclofenac, se deberá indicar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible de tratamiento.

#### **Efectos gastrointestinales**

En pacientes que reciben AINEs, incluyendo diclofenac, son comunes algunos trastornos menores del tracto gastrointestinal superior, como dispepsia, que por lo general se desarrollan precozmente en la terapia. Pero además de esto, pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y aún en ausencia de síntomas digestivos previos, efectos adversos gastrointestinales graves y potencialmente fatales, incluyendo ulceración, hemorragia digestiva o aún perforación de estómago o intestinos. Los antecedentes de trastornos gastrointestinales severos aumentan el riesgo de ulceración y hemorragia en el tratamiento con AINEs; otros factores que incrementan el riesgo de sangrado digestivo en pacientes tratados con AINEs son: uso concomitante de corticosteroides o anticoagulantes orales, duración prolongada del tratamiento, consumo de alcohol, tabaquismo, estrés, edad de 60 años o más y pacientes debilitados. Para reducir el riesgo de eventos gastrointestinales severos se aconseja emplear cualquier AINE, incluyendo diclofenac, a la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible.

#### **Efectos hepáticos**

Durante la terapia con diclofenac, así como con otros AINEs, pueden ocurrir elevaciones en uno o más de los valores de exámenes de laboratorio hepáticos que pueden retrogradar, permanecer sin cambio o progresar durante el tratamiento. Si los exámenes anormales persisten o empeoran, o bien si hay signos y síntomas consistentes con el desarrollo de enfermedad hepática se debe suspender el tratamiento. Se sugiere la medición de la ALT (GPT) para el monitoreo del daño hepático. Se han comunicado raros casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante fatal. Los médicos deben advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas relacionados con hepatotoxicidad (náuseas, fatiga, prurito, ictericia, dolor en el hipocondrio derecho, síntomas gripales) y las conductas a seguir si los mismos aparecen.

#### **Reacciones anafilactoides**

Como ocurre con otros AINEs, las reacciones anafilactoides pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes del producto. La reacción típicamente ocurre en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales o que manifiestan broncospasmo severo luego de la ingesta de aspirina u otro AINE. Se han reportado reacciones extremadamente graves en tales pacientes.

#### **Enfermedad renal avanzada**

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

#### **Embarazo**

Particularmente en la última etapa del embarazo, se recomienda evitar la administración de AINEs, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

#### **Efectos cardiovasculares**

Los AINEs, incluyendo el diclofenac, pueden causar un incremento del riesgo de eventos trombóticos serios, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, los cuales pueden ser fatales. No hay evidencia consistente de que el uso concurrente de aspirina mitigue el aumento

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBEN POTES  
 FARMACIA  
 DIRECTOR  
 Mat. N° 12270 - 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYSSON  
 APODERADO N° 19.145

4113

ORIGINAL



de tal riesgo. Debe considerarse además que el uso concomitante de aspirina y un AINE aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales serios.

Si bien no se han identificado dosis o duraciones de tratamiento exentos de aumento del riesgo cardiovascular, éste parece estar asociado al empleo de dosis altas (ej. 150 mg de diclofenac/día) y/o períodos prolongados de tratamiento. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico) pueden tener un riesgo mayor, por lo que los AINEs se deben utilizar con precaución en estos casos y después de considerar detalladamente el balance entre beneficios y riesgos. En cualquier caso, es conveniente emplear la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible y reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento.

Los AINEs pueden producir hipertensión arterial o empeorar la hipertensión preexistente, por lo que se recomienda monitorear la presión arterial.

Dos grandes ensayos clínicos controlados de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días luego de cirugía de bypass coronario encontraron un aumento de la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Por lo tanto no deben emplearse AINEs, incluyendo diclofenac, en el manejo del dolor postoperatorio secundario a cirugía de bypass coronario (ver CONTRAINDICACIONES).

## PRECAUCIONES

### Generales

OXADISTEN (diclofenac-pridinol) no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan similares principios activos u otros AINEs.

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

### Retención hidrosalina y edemas

Se ha observado diverso grado de retención hidrosalina, incluso con edemas, en asociación con el uso de AINEs, incluido el diclofenac, por lo que se recomienda precaución, especialmente en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, hipertensión u otra patología que predisponga a retención hidrosalina.

### Efectos renales

Los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos bajo tratamiento diurético y los ancianos en general.

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

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

Se han reportado casos aislados de insuficiencia renal significativa en pacientes que recibieron diclofenac durante la etapa poscomercialización, pero no se la observó en más de 4.000 pacientes

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

en ensayos clínicos internacionales, durante los cuales los valores séricos de creatinina fueron rigurosamente vigilados.

Debido a que los metabolitos del diclofenac se eliminan primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente a los pacientes bajo tratamiento con este fármaco y eventualmente ajustar la dosis, especialmente en aquellos que presentan alteración significativa preexistente de la función renal.

#### **Porfiria**

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

#### **Meningitis aséptica**

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

#### **Asma preexistente**

Aproximadamente el 10% de los pacientes con asma pueden padecer crisis asmáticas desencadenadas por la aspirina (asma aspirinosensible). El uso de aspirina en pacientes con asma aspirinosensible se ha asociado con episodios de broncospasmo, algunos incluso de extrema gravedad. Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINEs, incluso broncospasmo, el diclofenac no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

#### **Conducción y uso de máquinas**

OXADISTEN puede en algunos casos causar somnolencia, mareos o alteración de la visión. Si esto ocurriera, tenga precaución o evite conducir vehículos o manejar maquinarias riesgosas.

#### **Otras precauciones**

La actividad farmacológica del diclofenac puede disminuir tanto la fiebre como la inflamación y por lo tanto reducir la utilidad de estos signos para el diagnóstico de determinadas patologías.

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

En pacientes tratados con AINEs, especialmente durante tratamientos prolongados, es aconsejable evaluar periódicamente los parámetros hematológicos a fin de detectar oportunamente la eventualidad de anemia u otras alteraciones asociadas a su uso.

#### **Interacciones medicamentosas**

##### **Diclofenac**

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

**Anticoagulantes:** si bien los estudios no han mostrado interacción significativa con anticoagulantes del tipo de la warfarina, se recomienda precaución ya que tal interacción ha sido comprobada con

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

4113



ORIGINAL

otros AINEs. Debido a que las prostaglandinas desempeñan un rol importante en la hemostasia y los AINEs a su vez afectan la función plaquetaria, el tratamiento anticoagulante oral concomitante con todos los AINEs, incluido diclofenac, requiere de una estricta vigilancia de los pacientes para evaluar la necesidad de ajustar la dosis de los anticoagulantes. El uso concomitante de AINEs y anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

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

*Litio:* el diclofenac puede disminuir la depuración renal de litio y elevar los niveles plasmáticos del mismo, con el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos.

*Hipoglucemiantes orales:* el diclofenac no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales ni altera los efectos de los hipoglucemiantes orales. No obstante, sin relación de causalidad establecida, se han reportado en la etapa postcomercialización, casos aislados en los cuales hubo tanto aumento como disminución del efecto de la insulina y de los hipoglucemiantes orales durante el tratamiento concomitante.

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

*Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:* se ha reportado que los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

*Corticoides:* pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

*Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:* pueden aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

*Antibióticos quinolónicos:* se han reportado casos aislados de convulsiones que podrían deberse a la asociación de AINEs y quinolonas.

*Drogas que provocan hiperkalemia:* el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con aumento del potasio sérico, por lo que se recomienda su monitoreo.

*Fenitoína:* se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se administra concomitantemente con diclofenac, debido a que puede aumentar la exposición a fenitoína.

*Colestiramina y colestipol:* pueden retardar o disminuir la absorción de diclofenac. Por lo tanto, se aconseja administrar el diclofenac al menos 1 hora antes o 4 a 6 horas después que colestiramina o colestipol.

*Otros fármacos:* en pequeños grupos de pacientes, la administración conjunta de azatioprina, sales de oro, cloroquina, d-penicilamina, prednisolona, doxiciclina o digitoxina no afectó significativamente los niveles máximos ni los valores del área bajo la curva de diclofenac. En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos luego del inicio del tratamiento con diclofenac. Los inhibidores de CYP2C9, como

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBEN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

4 1 1 3



voriconazol, pueden aumentar la exposición a diclofenac y los inductores, como rifampicina, pueden disminuirla.

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

#### **Pridinol**

**Amantadina, quinidina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos:** los posibles efectos anticolinérgicos pueden hacerse evidentes o intensificarse por la administración concomitante.

**Alcohol, psicotrópicos:** pueden producirse efectos aditivos.

#### **Interacciones con pruebas de laboratorio**

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

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad**

Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratas a las que se administró diclofenac sódico a más de 2 mg/kg/día han revelado que no se incrementa significativamente la incidencia de tumores. Hubo un pequeño incremento en la presencia de fibroadenoma mamario en ratas con dosis de 0,5 mg/kg/día, pero el incremento no fue significativo para este tipo de tumor. Un estudio de 2 años de carcinogenicidad realizado en ratones empleando diclofenac a dosis por encima de 0,3 mg/kg/día en machos y 1 mg/kg/día en hembras, no reveló ningún potencial oncogénico.

El diclofenac no mostró actividad mutagénica en distintas pruebas *in vitro* e *in vivo*, incluyendo estudios cromosómicos y de anormalidad nuclear; administrado a ratas macho y hembra a una dosis de 4 mg/kg/día no afectó la fertilidad. El uso de diclofenac puede disminuir la fertilidad femenina.

#### **Embarazo y efectos teratogénicos**

Los estudios de reproducción que han sido realizados en ratones a los que se les administró diclofenac (más de 20 mg/kg/día) y en ratas y conejos (más de 10 mg/kg/día para ratas y 80 mg/kg/día para conejos) no han revelado evidencia de teratogenicidad, toxicidad materna ni fetal.

En ratas, la toxicidad no fue asociada con distocia, gestación prolongada, peso o crecimiento fetal reducido o sobrevida fetal reducida.

El diclofenac demostró atravesar la barrera placentaria en ratones y ratas.

No existen sin embargo, estudios adecuados en mujeres embarazadas.

Los estudios en reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, por lo tanto este fármaco no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen el potencial riesgo para el feto.

Un riesgo para el feto lo constituye la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso asociado al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por lo que diclofenac debe ser evitado en la última etapa del embarazo.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

4 1 1 3



### **Parto y alumbramiento**

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

### **Lactancia**

Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que el diclofenac puede ocasionar en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

### **Uso pediátrico**

Esta forma farmacéutica no es adecuada para niños.

### **Uso en geriatría**

Más de 6.000 pacientes han sido tratados con diclofenac en ensayos clínicos, 31% de los cuales fueron gerontes de más de 65 años de edad.

Globalmente no hubo diferencias observadas en eficacia, eventos adversos o perfiles cinéticos de gerontes comparados con adultos jóvenes. No obstante, como con otros AINEs, es probable que los ancianos posean menor tolerancia a las reacciones adversas que los jóvenes.

## **REACCIONES ADVERSAS**

A las dosis terapéuticas el producto es generalmente bien tolerado. Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

### **Diclofenac**

Estimación de frecuencias: muy frecuentes >10%; frecuentes 1 – 10%; raras 0,001 – 1%; casos aislados < 0,001%.

### **Gastrointestinales**

*Frecuentes:* dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia, anorexia.

*Raras:* hemorragia gastrointestinal (hematemesis, melena, diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o intestinal con o sin hemorragia o perforación.

*Casos aislados:* estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, bridas intestinales en región diafragmática, trastornos del tracto intestinal bajo como colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; constipación, pancreatitis.

### **Neurológicas**

*Frecuentes:* cefaleas, mareos, vértigo.

*Raras:* somnolencia.

*Casos aislados:* trastornos sensoriales, incluyendo parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

### **De los sentidos especiales**

*Casos aislados:* trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía), alteración de la capacidad auditiva, acúfenos, alteraciones del gusto.

### **Dermatológicas**

*Frecuentes:* erupciones cutáneas.

*Raras:* urticaria)

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

4 1 1 3



*Casos aislados:* erupciones vesiculares, eccemas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (epidermólisis tóxica aguda), eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, inclusive púrpura alérgica.

**Renales**

*Raras:* edema.

*Casos aislados:* insuficiencia renal aguda, trastornos urinarios, tales como hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.

**Hepáticas**

*Frecuentes:* aumento de las transaminasas séricas.

*Raras:* hepatitis con o sin ictericia.

*Casos aislados:* hepatitis fulminante.

**Hematológicas**

*Casos aislados:* trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis.

**Hipersensibilidad**

*Raras:* reacciones de hipersensibilidad, tales como asma, reacciones sistémicas anafilácticas/anafilactoides, incluyendo hipotensión.

*Casos aislados:* vasculitis, neumonitis.

**Cardiovasculares**

*Casos aislados:* palpitaciones, dolor torácico, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

**Pridinol**

Si bien no ocurre habitualmente con las dosis recomendadas, es posible que ciertos pacientes susceptibles presenten efectos secundarios, por lo general leves y de tipo anticolinérgico, como por ejemplo: disminución de la sudoración, enrojecimiento cutáneo, trastornos de la acomodación, aumento de la presión intraocular, sequedad de mucosas, taquicardia, dificultad miccional, excitación psicomotriz y/o alucinaciones (predominantemente con sobredosis), somnolencia.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No se han reportado hasta el presente casos de sobredosis no tratada, con la asociación diclofenac - pridinol.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

(011) 4962-6666 / 2247

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

(011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

(0221) 451-5555

**PRESENTACIONES**

Envases con 10, 20, 30, 40, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

4 1 1 3

ORIGINAL



**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA

Director Técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 21.016.

**Fecha de la última revisión:**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 / Libro 134 - Folio 199

**LABORATORIOS BETA S.A.**

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

CA

4 1 1 3



## PROYECTO DE PROSPECTO

### OXADISTEN CB DICLOFENAC - PRIDINOL Cápsulas blandas

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

#### FORMULA

Cada cápsula blanda contiene:

Diclofenac sódico	50 mg
Mesilato de pridinol	4 mg
Polietilenglicol 600, glicerina, agua purificada, gelatina, sorbitol/ glicerina especial, amarillo FD&C N° 6 y verde FD&C N° 3	c.s.

#### ACCION TERAPEUTICA

Analgésico, antiinflamatorio, miorrelajante. Código ATC: M01AB55.

#### INDICACIONES

Procesos inflamatorios y/o dolorosos con contractura muscular. Afecciones reumáticas articulares y extrarticulares. Fibrositis. Mialgias. Lumbalgias. Cialgias. Tortícolis. Traumatismos. Esguinces.

#### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

##### Acción farmacológica

OXADISTEN CB es la combinación de diclofenac sódico, un analgésico antiinflamatorio no esteroide, y mesilato de pridinol, un miorrelajante de acción central.

##### Diclofenac

Químicamente es el ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenilacético, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica.

El mecanismo de acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el diclofenac inhibe a las dos isoenzimas de la ciclooxigenasa conocidas actualmente (COX-1 y COX-2). Se ha informado que el diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y ácido 5-hidroxi-eicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. El diclofenac impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

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

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145



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

### **Pridinol**

Es un miorrelajante de acción central indicado en el tratamiento sintomático del espasmo y la contractura muscular. Ejerce un efecto inhibitorio selectivo a nivel del sistema nervioso central y consecuentemente, sobre los segmentos espinales y sus correspondientes arcos reflejos. Se ha descripto cierta acción de tipo antimuscarínica.

### **Farmacocinética**

#### **Diclofenac**

Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal del diclofenac es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de 1,25 horas después de su ingestión. La unión del diclofenac a las proteínas plasmáticas es de más del 99% y su volumen de distribución es de 0,12-0,17 l/kg.

Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración. En el líquido sinovial el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 horas. El clearance sistémico total del diclofenac en plasma asciende a  $263 \pm 56$  ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas.

El diclofenac es metabolizado por el hígado y excretado por vía biliar y renal, principalmente como metabolitos en forma de glucuronatos o sulfatos. Solamente un 1% de la dosis eliminada por la orina corresponde a diclofenac libre; los conjugados representan un 5-10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5 % de la dosis se elimina por la bilis.

El metabolito principal en humanos es el 4-hidroxiclofenac, y constituye aproximadamente el 40%, de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del diclofenac (3-hidroxi, 5-hidroxi, 4,5-dihidroxiclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina.

La eliminación del diclofenac y de sus metabolitos es rápida: alrededor del 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración.

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

### **Pridinol**

Estudios realizados en animales, han mostrado las siguientes características:

Administrado por vía IV a perros, sólo el 2% de la dosis aparece en plasma luego de la inyección; menos de un 9% de la dosis se recupera de la orina en 2 horas como pridinol inmodificado y su glucuronoconjugado. No se encontró pridinol en la orina de 2 a 7 horas luego de la administración.

Luego de la administración oral de  $^{14}\text{C}$ -pridinol a ratones, el 94% de la radiactividad está fuera del tracto digestivo a las 12 horas. La radiactividad máxima en plasma se detecta a la hora de su administración. Entre el 30 y 40% de la dosis se encuentra en la bilis y los tejidos, especialmente hígado y riñones.

La radiactividad es eliminada en un 80% a las 24 horas y en un 96% en 4 días; el 56% de la misma mediante excreción urinaria.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

BETA S.A.  
RODOLFO MONTMAYSSON  
APODERADO N° 19.145

4 1 1 3



Ese comportamiento indica que el pridinol es rápidamente tomado por los tejidos luego de la administración. Eso es objetivamente demostrado al analizar la radiactividad luego de aplicar  $^{14}\text{C}$ -pridinol y comprobar que, a los 30 minutos, su concentración es mayor en tejidos que en plasma. A pesar de que el pridinol es utilizado terapéuticamente desde hace más de 20 años, no se cuenta con estudios farmacocinéticos en humanos.

### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

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

#### Adultos

**Dosis habitual:** 1 cápsula blanda de OXADISTEN CB (diclofenac 50 mg, pridinol 4 mg) cada 12 horas.

**Dosis máxima:** 1 cápsula blanda de OXADISTEN CB cada 8 horas (dosis diaria total: diclofenac 150 mg, pridinol 12 mg).

Las cápsulas blandas pueden ingerirse indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras, preferentemente con 1 vaso completo de agua o de otra bebida no alcohólica. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad de absorción de las sustancias activas.

Considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales de OXADISTEN CB y otras opciones terapéuticas antes de decidir usarlo. Utilizar la dosis efectiva más baja durante el período más breve compatible con los objetivos terapéuticos en el paciente individual.

La duración del tratamiento se determinará según criterio médico de acuerdo al tipo y a la evolución de la afección.

En pacientes con peso menor a los 60 kg o en los que la severidad del cuadro, la medicación concomitante u otras patologías lo hagan necesario, la dosis diaria máxima total debe reducirse.

La experiencia con otros AINEs ha mostrado que, al iniciar la terapéutica con dosis máximas en pacientes con riesgo aumentado debido a enfermedad renal o hepática, bajo peso corporal (< de 60 kg), edad avanzada, predisposición a úlcera péptica o sensibilidad conocida a los efectos de los AINEs, es probable que se incremente la frecuencia de reacciones adversas, por lo cual se lo desaconseja. En pacientes con deterioro de la función hepática puede ser necesario reducir la dosis.

Dosis mínima: 1 cápsula blanda diaria.

Dosis máxima: 2 cápsulas blandas diarias.

### CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación.

Embarazo. Lactancia.

Pacientes con antecedentes de crisis asmáticas, urticaria u otras reacciones alérgicas con la administración de aspirina u otros AINEs.

Úlcera gastroduodenal.

Insuficiencia hepática o renal severa.

Pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de bypass coronario.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

113



**ADVERTENCIAS**

La posibilidad de aparición de efectos adversos es mayor en los pacientes de edad avanzada.

Si durante el tratamiento aparecen síntomas sugiriendo daño hepático (náuseas, vómitos, fatiga, prurito, coloración amarillenta de piel y mucosas), debe suspenderse de inmediato la terapia y efectuarse una evaluación de la función del hígado.

Debido a posibles efectos anticolinérgicos, no se recomienda su administración en casos de: glaucoma de ángulo estrecho, trastornos urodinámicos con residuo miccional, oclusión mecánica del tracto gastrointestinal, taquiarritmias, megacolon y edema agudo de pulmón.

**Efectos gastrointestinales**

En pacientes que reciben AINEs, incluyendo diclofenac, son comunes algunos trastornos menores del tracto gastrointestinal superior, como dispepsia, que por lo general se desarrollan precozmente en la terapia. Pero además de esto, pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y aún en ausencia de síntomas digestivos previos, efectos adversos gastrointestinales graves y potencialmente fatales, incluyendo ulceración, hemorragia digestiva o aún perforación de estómago o intestinos. Los antecedentes de trastornos gastrointestinales severos aumentan el riesgo de ulceración y hemorragia en el tratamiento con AINEs; otros factores que incrementan el riesgo de sangrado digestivo en pacientes tratados con AINEs son: uso concomitante de corticosteroides o anticoagulantes orales, duración prolongada del tratamiento, consumo de alcohol, tabaquismo, estrés, edad de 60 años o más y pacientes debilitados. Para reducir el riesgo de eventos gastrointestinales severos se aconseja emplear cualquier AINE, incluyendo diclofenac, a la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible.

**Efectos hepáticos**

Durante la terapia con diclofenac, así como con otros AINEs, pueden ocurrir elevaciones en uno o más de los valores de exámenes de laboratorio hepáticos que pueden retrogradar, permanecer sin cambio o progresar durante el tratamiento. Si los exámenes anormales persisten o empeoran, o bien si hay signos y síntomas consistentes con el desarrollo de enfermedad hepática se debe suspender el tratamiento. Se sugiere la medición de la ALT (GPT) para el monitoreo del daño hepático. Se han comunicado raros casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante fatal. Los médicos deben advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas relacionados con hepatotoxicidad (náuseas, fatiga, prurito, ictericia, dolor en el hipocondrio derecho, síntomas gripales) y las conductas a seguir si los mismos aparecen.

**Reacciones anafilactoides**

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

La reacción típicamente ocurre en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales o que manifiestan broncoespasmo severo luego de la ingesta de aspirina u otro AINE. Se han reportado reacciones extremadamente graves en tales pacientes.

**Enfermedad renal avanzada**

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

**Embarazo**

Particularmente en la última etapa del embarazo, se recomienda evitar la administración de AINEs, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

  
RODOLFO MONTMASSOR  
APODERADO N° 19.145

4113



### Efectos cardiovasculares

Los AINEs, incluyendo el diclofenac, pueden causar un incremento del riesgo de eventos tromboticos serios, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, los cuales pueden ser fatales. No hay evidencia consistente de que el uso concurrente de aspirina mitigue el aumento de tal riesgo. Debe considerarse además que el uso concomitante de aspirina y un AINE aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales serios.

Si bien no se han identificado dosis o duraciones de tratamiento exentos de aumento del riesgo cardiovascular, éste parece estar asociado al empleo de dosis altas (ej. 150 mg de diclofenac/día) y/o períodos prolongados de tratamiento. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico) pueden tener un riesgo mayor, por lo que los AINEs se deben utilizar con precaución en estos casos y después de considerar detalladamente el balance entre beneficios y riesgos. En cualquier caso, es conveniente emplear la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible y reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento.

Los AINEs pueden producir hipertensión arterial o empeorar la hipertensión preexistente, por lo que se recomienda monitorear la presión arterial.

Dos grandes ensayos clínicos controlados de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días luego de cirugía de bypass coronario encontraron un aumento de la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Por lo tanto no deben emplearse AINEs, incluyendo diclofenac, en el manejo del dolor postoperatorio secundario a cirugía de bypass coronario (ver CONTRAINDICACIONES).

### PRECAUCIONES

#### Generales

OXADISTEN CB (diclofenac-pridinol) no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan similares principios activos u otros AINEs.

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

#### Retención hidrosalina y edemas

Se ha observado diverso grado de retención hidrosalina, incluso con edemas, en asociación con el uso de AINEs, incluido el diclofenac, por lo que se recomienda precaución, especialmente en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, hipertensión u otra patología que predisponga a retención hidrosalina.

#### Efectos renales

Los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos bajo tratamiento diurético y los ancianos en general.

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

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

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
Mat. N° 12274 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

DR. ROLFO MONTMASSON  
PODERADO N° 19.145

4 1 1 3

ORIGINAL



puede precipitar una insuficiencia renal, cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento.

Se han reportado casos aislados de insuficiencia renal significativa en pacientes que recibieron diclofenac durante la etapa postcomercialización, pero no se la observó en más de 4.000 pacientes en ensayos clínicos internacionales, durante los cuales los valores séricos de creatinina fueron rigurosamente vigilados.

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

#### **Porfiria**

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

#### **Meningitis aséptica**

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

#### **Asma preexistente**

Aproximadamente 10% de los pacientes con asma pueden padecer crisis asmáticas desencadenadas por la aspirina (asma aspirinosensible). El uso de aspirina en pacientes con asma aspirinosensible se ha asociado con episodios de broncoespasmo, algunos incluso de extrema gravedad. Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINEs, incluso broncoespasmo, el diclofenac no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

#### **Conducción y uso de máquinas**

OXADISTEN CB puede en algunos casos causar somnolencia, mareos o alteración de la visión. Si esto ocurriera, tenga precaución o evite conducir vehículos o manejar maquinarias riesgosas.

#### **Otras precauciones**

La actividad farmacológica del diclofenac puede disminuir tanto la fiebre como la inflamación y por lo tanto reducir la utilidad de estos signos para el diagnóstico de determinadas patologías.

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

En pacientes tratados con AINEs, especialmente durante tratamientos prolongados, es aconsejable evaluar periódicamente los parámetros hematológicos a fin de detectar oportunamente la eventualidad de anemia u otras alteraciones asociadas a su uso.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.148

4

**Interacciones medicamentosas**  
**Diclofenac**

- **Aspirina:** la administración concomitante está desaconsejada debido al efecto aditivo de nefropatía e irritación gástrica de la aspirina. Asimismo no se puede descartar la posibilidad de una disminución de los efectos farmacológicos, interacción documentada para otros AINEs, en relación con su desplazamiento de la unión proteica y aumento de su metabolización.
- **Anticoagulantes:** si bien los estudios no han mostrado interacción significativa con anticoagulantes del tipo de la warfarina, se recomienda precaución, ya que tal interacción ha sido comprobada con otros AINEs. Debido a que las prostaglandinas desempeñan un rol importante en la hemostasia y los AINEs a su vez afectan la función plaquetaria, el tratamiento anticoagulante oral concomitante con todos los AINEs, incluido diclofenac, requiere una estricta vigilancia de los pacientes para evaluar la necesidad de ajustar la dosis de los anticoagulantes. El uso concomitante de AINEs y anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- **Digoxina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus:** el diclofenac, al igual que otros AINEs, puede afectar las prostaglandinas renales e incrementar las reacciones adversas de ciertos fármacos. La administración de diclofenac o el aumento de la dosis administrada puede incrementar las concentraciones séricas de digoxina y metotrexato y aumentar los efectos adversos renales de ciclosporina y tacrolimus, particularmente si la función renal está alterada. En el caso de la digoxina, puede ser necesario controlar los niveles séricos.
- **Litio:** el diclofenac puede disminuir la depuración renal de litio y elevar los niveles plasmáticos del mismo, con el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos.
- **Hipoglucemiantes orales:** el diclofenac no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales ni altera los efectos de agentes hipoglucemiantes orales. No obstante, sin relación de causalidad establecida, se han reportado en la etapa postcomercialización, casos aislados en los cuales hubo tanto aumento como disminución del efecto de la insulina y de hipoglucemiantes orales durante el tratamiento concomitante.
- **Diuréticos:** el diclofenac, así como otros AINEs, puede reducir su acción natriurética prostaglandino-dependiente e inhibir el aumento de la actividad plasmática de renina luego de su administración, pudiendo asociarse con incremento de los niveles séricos de potasio, esto último en forma más acentuada con diuréticos ahorradores de potasio.
- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:** se ha reportado que los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- **Corticoides:** pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.
- **Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** pueden aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- **Antibióticos quinolónicos:** se han reportado casos aislados de convulsiones que podrían deberse a la asociación de AINEs y quinolonas.
- **Drogas que provocan hiperkalemia:** el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con aumento del potasio sérico, por lo que se recomienda su monitoreo.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
D. TÉCNICO  
Mat. N. 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO Nº 19.145



- **Fenitoína:** se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se administra concomitantemente con diclofenac, debido a que puede aumentar la exposición a fenitoína.
- **Colestiramina y colestipol:** pueden retardar o disminuir la absorción de diclofenac. Por lo tanto, se aconseja administrar el diclofenac al menos 1 hora antes o 4 a 6 horas después que colestiramina o colestipol.
- **Otros fármacos:** en pequeños grupos de pacientes, la administración conjunta de azatioprina, sales de oro, cloroquina, d-penicilamina, prednisolona, doxiciclina o digitoxina no afectó significativamente los niveles máximos ni los valores del área bajo la curva del diclofenac. En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos luego del inicio del tratamiento con diclofenac. Los inhibidores de CYP2C9, como voriconazol, pueden aumentar la exposición a diclofenac, y los inductores, como rifampicina, pueden disminuirla.
- **Unión a proteínas:** estudios *in vitro* no revelan interferencia significativa del diclofenac con diversos fármacos, entre ellos ácido salicílico, tolbutamida, prednisolona, warfarina, benzilpenicilina, ampicilina, oxacilina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol.

#### **Pridinol**

- **Amantadina, quinidina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos:** los posibles efectos anticolinérgicos pueden hacerse evidentes o intensificarse por la administración concomitante.
- **Alcohol, psicotrópicos:** pueden producirse efectos aditivos.

#### **Interacciones con pruebas de laboratorio**

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

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad**

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

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

El diclofenac no mostró actividad mutagénica en distintas pruebas *in vitro* e *in vivo*, incluyendo estudios cromosómicos y de anormalidad nuclear; administrado a ratas macho y hembra a una dosis de 4 mg/kg/día no afectó la fertilidad. El uso de diclofenac puede disminuir la fertilidad femenina.

#### **Embarazo y efectos teratogénicos**

Los estudios de reproducción que han sido realizados en ratones a los que se les administró diclofenac (más de 20 mg/kg/día) y en ratas y conejos (más de 10 mg/kg/día para ratas y 80 mg/kg/día para conejos) no han revelado evidencia de teratogenicidad, toxicidad materna ni fetal.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145



En ratas, la toxicidad no fue asociada con distocia, gestación prolongada, peso o crecimiento fetal reducido o sobrevida fetal reducida.

El diclofenac demostró atravesar la barrera placentaria en ratones y ratas.

No existen sin embargo, estudios adecuados en mujeres embarazadas.

Los estudios en reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, por lo tanto este fármaco no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen el potencial riesgo para el feto.

Un riesgo para el feto lo constituye la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso asociado al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por lo que el diclofenac debe ser evitado en la última etapa del embarazo.

### **Parto y alumbramiento**

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

### **Lactancia**

Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que el diclofenac puede ocasionar en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

### **Uso pediátrico**

Esta forma farmacéutica no es adecuada para niños.

### **Uso en geriatría**

Más de 6.000 pacientes han sido tratados con diclofenac en ensayos clínicos, 31% de los cuales fueron gerontes de más de 65 años de edad.

Globalmente no hubo diferencias observadas en eficacia, eventos adversos o perfiles cinéticos de gerontes comparados con adultos jóvenes. Como con otros AINEs, es probable que los ancianos posean menor tolerancia a las reacciones adversas que los jóvenes.

## **REACCIONES ADVERSAS**

A las dosis terapéuticas el producto es generalmente bien tolerado. Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

### **Diclofenac**

Estimación de frecuencias: muy frecuentes >10%; frecuentes 1 – 10%; raras 0,001 – 1%; casos aislados < 0,001%.

#### **Gastrointestinales**

*Frecuentes:* dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia, anorexia.

*Raras:* hemorragia gastrointestinal (hematemesis, melena, diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o intestinal con o sin hemorragia o perforación.

*Casos aislados:* estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, bridas intestinales en región diafragmática, trastornos del tracto intestinal bajo como colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; constipación, pancreatitis.

#### **Neurológicas**

*Frecuentes:* cefaleas, mareos, vértigo.

*Raras:* somnolencia.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

4 1 1 3

ORIGINAL



**Casos aislados:** trastornos sensoriales, incluyendo parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

**De los sentidos especiales**

**Casos aislados:** trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía), alteración de la capacidad auditiva, acúfenos, alteraciones del gusto.

**Dermatológicas**

**Frecuentes:** erupciones cutáneas.

**Raras:** urticaria.

**Casos aislados:** erupciones vesiculares, eccemas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (epidermolísis tóxica aguda), eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, inclusive púrpura alérgica.

**Renales**

**Raras:** edema.

**Casos aislados:** insuficiencia renal aguda, trastornos urinarios, tales como hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.

**Hepáticas**

**Frecuentes:** aumento de las transaminasas séricas.

**Raras:** hepatitis con o sin ictericia.

**Casos aislados:** hepatitis fulminante.

**Hematológicas**

**Casos aislados:** trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis.

**Hipersensibilidad**

**Raras:** reacciones de hipersensibilidad, tales como asma, reacciones sistémicas anafilácticas/anafilactoides, incluyendo hipotensión.

**Casos aislados:** vasculitis, neumonitis.

**Cardiovasculares**

**Casos aislados:** palpitaciones, dolor torácico, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

**Pridinol**

Si bien no ocurre habitualmente con las dosis recomendadas, es posible que ciertos pacientes susceptibles presenten efectos secundarios, por lo general leves y de tipo anticolinérgico, como por ejemplo: disminución de la sudoración, enrojecimiento cutáneo, trastornos de la acomodación, aumento de la presión intraocular, sequedad de mucosas, taquicardia, dificultad miccional, excitación psicomotriz y/o alucinaciones (predominantemente con sobredosis), somnolencia.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No se han reportado hasta el presente casos de sobredosis no tratada, con la asociación diclofenac - pridinol.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

(011) 4962-6666 / 2247

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

(011) 4300-2115 / 4362-6063

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBEN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

1 1 3 ORIGINAL



Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"  
(011) 4654-6648 / 4658-7777  
Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"  
(0221) 451-5555

**PRESENTACIONES**

Envases con 10, 15, 20, 30, 60, 90, y 100 cápsulas blandas.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperaturas inferiores a los 30°C. No guardar en heladera. Proteger de la luz solar directa.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA

Director Técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico

Elaborado en Av. Márquez 691- Villa Loma Hermosa- Provincia de Buenos Aires.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

Certificado N°: 21.016.

**Fecha de la última revisión:**

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12277 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYSSON  
APODERADO N° 19.145

Cy

4 1 1 3 ORIGINAL

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**OXADISTEN  
DICLOFENAC – PRIDINOL  
Inyectable intramuscular**

**Industria Argentina****Venta Bajo Receta****FORMULA**

Cada ampolla con disolvente contiene:

Diclofenac sódico	75 mg
Hidroxiestearato de polietilenglicol 660, propilenglicol, alcohol bencílico y agua destilada para inyectables c.s.p.	3 ml

Cada frasco-ampolla con liofilizado contiene:

Mesilato de pridinol	2,2 mg
Manitol	c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Analgésico, antiinflamatorio, miorrelajante. Código ATC: M01AB55.

**INDICACIONES**

Procesos inflamatorios y/o dolorosos con contractura muscular. Afecciones reumáticas articulares y extrarticulares. Fibrositis. Mialgias. Lumbalgias. Cialgias. Tortícolis. Traumatismos. Esguinces.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES****Acción farmacológica**

OXADISTEN® es la combinación de diclofenac sódico, un analgésico antiinflamatorio no esteroide, y mesilato de pridinol, un miorrelajante de acción central.

**Diclofenac**

Químicamente es el ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenilacético, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica.

El mecanismo de acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el diclofenac inhibe a las dos isoenzimas de la ciclooxigenasa conocidas actualmente (COX-1 y COX-2). Se ha informado que el diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y ácido 5-hidroxiicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. El diclofenac impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mal. N. 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

4 1 1 3



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

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

### **Pridinol**

Es un miorrelajante de acción central indicado en el tratamiento sintomático del espasmo y la contractura muscular. Ejerce un efecto inhibitorio selectivo a nivel del sistema nervioso central y consecuentemente, sobre los segmentos espinales y sus correspondientes arcos reflejos. Se ha descrito cierta acción de tipo antimuscarínica.

### **Farmacocinética**

#### **Diclofenac**

Las concentraciones plasmáticas máximas de diclofenac se alcanzan aproximadamente a los 20 minutos de su administración intramuscular. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo que se obtiene luego de la administración intramuscular es casi el doble de la que se obtiene por vía oral con dosis idénticas.

Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración. En el líquido sinovial, el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 horas. El clearance sistémico total del diclofenac en plasma asciende a  $263 \pm 56$  ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas. La unión del diclofenac a las proteínas plasmáticas es de más del 99%. El diclofenac es metabolizado por el hígado y excretado por vía biliar y renal, principalmente como metabolitos en forma de glucuronatos o sulfatos. Solamente un 1% de la dosis eliminada por la orina corresponde a diclofenac libre; los conjugados representan un 5-10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5 % de la dosis se elimina por la bilis.

El metabolito principal en humanos es el 4-hidroxiclofenac y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del diclofenac (3-hidroxi, 5-hidroxi, 4,5-dihidroxiclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina.

La eliminación del diclofenac y de sus metabolitos es rápida: alrededor del 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración.

Los parámetros farmacocinéticos del diclofenac se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos. Los pacientes con alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos.

### **Pridinol**

Estudios realizados en animales, han mostrado las siguientes características:

Administrado por vía IV a perros, sólo el 2% de la dosis aparece en plasma luego de la inyección; menos de un 9% de la dosis se recupera de la orina en 2 horas como pridinol inmodificado y su glucuronoconjugado. No se encontró pridinol en la orina de 2 a 7 horas luego de la administración. Luego de administración oral de  $^{14}\text{C}$ -pridinol a ratones, 94% de la radiactividad está fuera del tracto digestivo a las 12 horas. La radiactividad máxima en plasma se detecta dentro de la hora de la administración. Entre el 30 y 40% de la dosis se encuentra en la bilis y los tejidos, especialmente hígado y riñones.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Méd. 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYSSON  
APODERADO Nº 19.145

411 ORIGINAL



La radiactividad es eliminada en un 80% a las 24 horas y en un 96% en 4 días; el 56% de la misma mediante excreción urinaria.

Ese comportamiento indica que el pridinol es rápidamente tomado por los tejidos luego de la administración. Eso es objetivamente demostrado al analizar la radiactividad luego de aplicar <sup>14</sup>C-pridinol y comprobar que, a los 30 minutos, su concentración es mayor en tejidos que en plasma.

A pesar de que pridinol es utilizado terapéuticamente desde hace más de 20 años, no se cuenta con estudios farmacocinéticos en humanos.

### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja 1 frasco-ampolla hasta dos veces por día, exclusivamente por vía intramuscular profunda, (ej. en el cuadrante súperoexterno de la región glútea), en forma lenta.

Introducir el contenido de la ampolla en el frasco-ampolla y agitar suavemente. Conservar las máximas medidas de asepsia para la administración de medicaciones inyectables y seguir los procedimientos usualmente recomendados para evitar una inyección intravascular. Emplear una aguja adecuada para asegurar la administración intramuscular profunda.

Utilizar antes de la hora de preparado.

Considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales de OXADISTEN y otras opciones terapéuticas antes de decidir usarlo. Utilizar la dosis efectiva más baja durante el período más breve compatible con los objetivos terapéuticos en el paciente individual.

No se aconseja el empleo de OXADISTEN<sup>®</sup> inyectable por un período mayor de 3 días, sin una nueva consulta médica.

Dosis mínima: 1 inyección diaria.

Dosis máxima: 2 inyecciones diarias.

### CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación.

Embarazo. Lactancia.

Pacientes con antecedentes de crisis asmáticas, urticaria u otras reacciones alérgicas con la administración de aspirina u otros AINEs.

Úlcera gastroduodenal.

Insuficiencia hepática o renal severa.

Pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de bypass coronario.

### ADVERTENCIAS

La posibilidad de aparición de efectos adversos es mayor en los pacientes de edad avanzada.

Debido a posibles efectos anticolinérgicos, no se recomienda su administración en casos de: glaucoma de ángulo estrecho, trastornos urodinámicos con residuo miccional, oclusión mecánica del tracto gastrointestinal, taquiarritmias, megacolon y edema agudo de pulmón.

Se deberá tener especial cuidado al prescribir inhibidores de la COX-2, entre ellos diclofenac, a pacientes con factores de riesgo predisponentes para contraer eventos cardiovasculares, tales como

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes o tabaquismo, así como también en aquellos que presenten enfermedad arterial periférica. En función de la asociación reportada entre aumento del riesgo cardiovascular (por ejemplo eventos coronarios) y exposición a los inhibidores de la COX-2, entre ellos diclofenac, se deberá indicar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible de tratamiento.

**Efectos gastrointestinales**

En pacientes que reciben AINEs, incluyendo diclofenac, son comunes algunos trastornos menores del tracto gastrointestinal superior, como dispepsia, que por lo general se desarrollan precozmente en la terapia. Pero además de esto, pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y aún en ausencia de síntomas digestivos previos, efectos adversos gastrointestinales graves y potencialmente fatales, incluyendo ulceración, hemorragia digestiva o aún perforación de estómago o intestinos. Los antecedentes de trastornos gastrointestinales severos aumentan el riesgo de ulceración y hemorragia en el tratamiento con AINEs; otros factores que incrementan el riesgo de sangrado digestivo en pacientes tratados con AINEs son: uso concomitante de corticosteroides o anticoagulantes orales, duración prolongada del tratamiento, consumo de alcohol, tabaquismo, estrés, edad de 60 años o más y pacientes debilitados. Para reducir el riesgo de eventos gastrointestinales severos se aconseja emplear cualquier AINE, incluyendo diclofenac, a la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible.

**Efectos hepáticos**

Durante la terapia con diclofenac, así como con otros AINEs, pueden ocurrir elevaciones en uno o más de los valores de exámenes de laboratorio hepáticos que pueden retrogradar, permanecer sin cambio o progresar durante el tratamiento. Si los exámenes anormales persisten o empeoran, o bien si hay signos y síntomas consistentes con el desarrollo de enfermedad hepática se debe suspender el tratamiento. Se sugiere la medición de la ALT (GPT) para el monitoreo del daño hepático. Se han comunicado raros casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante fatal. Los médicos deben advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas relacionados con hepatotoxicidad (náuseas, fatiga, prurito, ictericia, dolor en el hipocondrio derecho, síntomas gripales) y las conductas a seguir si los mismos aparecen.

**Reacciones anafilactoides**

Como ocurre con otros AINEs, las reacciones anafilactoides pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes del producto. La reacción típicamente ocurre en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales o que manifiestan broncospasmo severo luego de la ingesta de aspirina u otro AINE. Se han reportado reacciones extremadamente graves en tales pacientes.

**Enfermedad renal avanzada**

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

**Embarazo**

Particularmente en la última etapa del embarazo, se recomienda evitar la administración de AINEs, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

**Efectos cardiovasculares**

Los AINEs, incluyendo el diclofenac, pueden causar un incremento del riesgo de eventos tromboticos serios, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, los cuales pueden ser fatales. No hay evidencia consistente de que el uso concurrente de aspirina mitigue el aumento

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYSSON  
 APODERADO N° 19.145

de tal riesgo. Debe considerarse además que el uso concomitante de aspirina y un AINE aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales serios.

Si bien no se han identificado dosis o duraciones de tratamiento exentos de aumento del riesgo cardiovascular, éste parece estar asociado al empleo de dosis altas (ej. 150 mg de diclofenac/día) y/o períodos prolongados de tratamiento. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico) pueden tener un riesgo mayor, por lo que los AINEs se deben utilizar con precaución en estos casos y después de considerar detalladamente el balance entre beneficios y riesgos. En cualquier caso, es conveniente emplear la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible y reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento.

Los AINEs pueden producir hipertensión arterial o empeorar la hipertensión preexistente, por lo que se recomienda monitorear la presión arterial.

Dos grandes ensayos clínicos controlados de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días luego de cirugía de bypass coronario encontraron un aumento de la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Por lo tanto no deben emplearse AINEs, incluyendo diclofenac, en el manejo del dolor postoperatorio secundario a cirugía de bypass coronario (ver CONTRAINDICACIONES).

## PRECAUCIONES

### Generales

OXADISTEN® (diclofenac-pridinol) no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan similares principios activos u otros AINEs.

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

### Retención hidrosalina y edemas

Se ha observado diverso grado de retención hidrosalina, incluso con edemas, en asociación con el uso de AINEs, incluido el diclofenac, por lo que se recomienda precaución, especialmente en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, hipertensión u otra patología que predisponga a retención hidrosalina.

### Efectos renales

Los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos bajo tratamiento diurético y los ancianos en general.

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

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

Se han reportado casos aislados de insuficiencia renal significativa en pacientes que recibieron diclofenac durante la etapa poscomercialización, pero no se la observó en más de 4.000 pacientes

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
QUÍMICO TÉCNICO  
Mat. 10 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYSSON  
APODERADO Nº 19.145

4 1 1 3

ORIGINAL



en ensayos clínicos internacionales durante los cuales los valores séricos de creatinina fueron rigurosamente vigilados.

Debido a que los metabolitos del diclofenac se eliminan primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente a los pacientes bajo tratamiento con este fármaco y eventualmente ajustar la dosis, especialmente en aquellos que presentan alteración significativa preexistente de la función renal.

#### **Porfiria**

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

#### **Meningitis aséptica**

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

#### **Asma preexistente**

Aproximadamente el 10% de los pacientes con asma pueden padecer crisis asmáticas desencadenadas por la aspirina (asma aspirinosensible). El uso de aspirina en pacientes con asma aspirinosensible se ha asociado con episodios de broncospasmo, algunos incluso de extrema gravedad. Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINEs, incluso broncospasmo, el diclofenac no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

#### **Conducción y uso de máquinas**

OXADISTEN puede en algunos casos causar somnolencia, mareos o alteración de la visión. Si esto ocurriera, tenga precaución o evite conducir vehículos o manejar maquinarias riesgosas.

#### **Otras precauciones**

La actividad farmacológica del diclofenac puede disminuir tanto la fiebre como la inflamación y por lo tanto reducir la utilidad de estos signos para el diagnóstico de determinadas patologías.

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

En pacientes tratados con AINEs, especialmente durante tratamientos prolongados, es aconsejable evaluar periódicamente los parámetros hematológicos a fin de detectar oportunamente la eventualidad de anemia u otras alteraciones asociadas a su uso.

#### **Interacciones medicamentosas**

##### **Diclofenac**

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

*Anticoagulantes:* si bien los estudios no han mostrado interacción significativa con anticoagulantes del tipo de la warfarina, se recomienda precaución ya que tal interacción ha sido comprobada con

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mét. 12270 - Libro 134 - Folio 133

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYSSON  
APODERADO N° 19.148

4 1 1 3

ORIGINAL



otros AINEs. Debido a que las prostaglandinas desempeñan un rol importante en la hemostasia y los AINEs a su vez afectan la función plaquetaria, el tratamiento anticoagulante oral concomitante con todos los AINEs, incluido diclofenac, requiere de una estricta vigilancia de los pacientes para evaluar la necesidad de ajustar la dosis de los anticoagulantes. El uso concomitante de AINEs y anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

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

**Litio:** el diclofenac puede disminuir la depuración renal de litio y elevar los niveles plasmáticos del mismo, con el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos.

**Hipoglucemiantes orales:** el diclofenac no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales ni altera los efectos de los hipoglucemiantes orales. No obstante, sin relación de causalidad establecida, se han reportado en la etapa postcomercialización, casos aislados en los cuales hubo tanto aumento como disminución del efecto de la insulina y de los hipoglucemiantes orales durante el tratamiento concomitante.

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

**Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:** se ha reportado que los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

**Corticoides:** pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

**Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** pueden aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

**Antibióticos quinolónicos:** se han reportado casos aislados de convulsiones que podrían deberse a la asociación de AINEs y quinolonas.

**Drogas que provocan hiperkalemia:** el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con aumento del potasio sérico, por lo que se recomienda su monitoreo.

**Fenitoína:** se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se administra concomitantemente con diclofenac, debido a que puede aumentar la exposición a fenitoína.

**Otros fármacos:** en pequeños grupos de pacientes, la administración conjunta de azatioprina, sales de oro, cloroquina, d-penicilamina, prednisolona, doxiciclina o digitoxina no afectó significativamente los niveles máximos ni los valores del área bajo la curva de diclofenac. En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos luego del inicio del tratamiento con diclofenac. Los inhibidores de CYP2C9, como voriconazol, pueden aumentar la exposición a diclofenac, y los inductores, como rifampicina, pueden disminuirla.

**Unión a proteínas:** estudios *in vitro* no revelan interferencia significativa del diclofenac con diversos fármacos, entre ellos ácido salicílico, tolbutamida, prednisolona, warfarina,

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICODIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Lic. N° 134 - Folio 159

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145



benzilpenicilina, ampicilina, oxacilina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol.

#### **Pridinol**

*Amantadina, quinidina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos:* los posibles efectos anticolinérgicos pueden hacerse evidentes o intensificarse por la administración concomitante.

*Alcohol, psicotrópicos:* pueden producirse efectos aditivos.

#### **Interacciones con pruebas de laboratorio**

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

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad**

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

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

El diclofenac no mostró actividad mutagénica en distintas pruebas *in vitro* e *in vivo*, incluyendo estudios cromosómicos y de anormalidad nuclear; administrado a ratas macho y hembra a una dosis de 4 mg/kg/día no afectó la fertilidad. El uso de diclofenac puede disminuir la fertilidad femenina.

#### **Embarazo y efectos teratogénicos**

Los estudios de reproducción que han sido realizados en ratones a los que se les administró diclofenac (más de 20 mg/kg/día) y en ratas y conejos (más de 10 mg/kg/día para ratas y 80 mg/kg/día para conejos) no han revelado evidencia de teratogenicidad, toxicidad materna ni fetal.

En ratas, la toxicidad no fue asociada con distocia, gestación prolongada, peso o crecimiento fetal reducido o sobrevida fetal reducida.

El diclofenac demostró atravesar la barrera placentaria en ratones y ratas.

No existen sin embargo, estudios adecuados en mujeres embarazadas.

Los estudios en reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, por lo tanto este fármaco no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen el potencial riesgo para el feto.

Un riesgo para el feto lo constituye la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso asociado al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por lo que diclofenac debe ser evitado en la última etapa del embarazo.

#### **Parto y alumbramiento**

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

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

**Lactancia**

Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que el diclofenac puede ocasionar en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

**Uso pediátrico**

Esta forma farmacéutica no es adecuada para niños.

**Uso en geriatría**

Más de 6.000 pacientes han sido tratados con diclofenac en ensayos clínicos, 31% de los cuales fueron gerontes de más de 65 años de edad.

Globalmente no hubo diferencias observadas en eficacia, eventos adversos o perfiles cinéticos de gerontes comparados con adultos jóvenes. No obstante, como con otros AINEs, es probable que los ancianos posean menor tolerancia a las reacciones adversas que los jóvenes.

**REACCIONES ADVERSAS**

A las dosis terapéuticas el producto es generalmente bien tolerado. Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

**Diclofenac**

Estimación de frecuencias: muy frecuentes >10%; frecuentes 1 – 10%; raras 0,001 – 1%; casos aislados < 0,001%.

**Gastrointestinales**

*Frecuentes:* dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia, anorexia.

*Raras:* hemorragia gastrointestinal (hematemesis, melena, diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o intestinal con o sin hemorragia o perforación.

*Casos aislados:* estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, bridas intestinales en región diafragmática, trastornos del tracto intestinal bajo como colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; constipación, pancreatitis.

**Neurológicas**

*Frecuentes:* cefaleas, mareos, vértigo.

*Raras:* somnolencia.

*Casos aislados:* trastornos sensoriales, incluyendo parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

**De los sentidos especiales**

*Casos aislados:* trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía), alteración de la capacidad auditiva, acúfenos, alteraciones del gusto.

**Dermatológicas**

*Frecuentes:* erupciones cutáneas.

*Raras:* urticaria.

*Casos aislados:* erupciones vesiculares, eccemas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (epidermolisis tóxica aguda), eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, inclusive púrpura alérgica.

**Renales**

*Raras:* edema.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
ING. EN QUÍMICA Y FÍSICA  
Mat. de la U. de Chile - Libro 134 - Folio 109

LABORATORIOS BETA S.A.  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

4 1 1 3



*Casos aislados:* insuficiencia renal aguda, trastornos urinarios, tales como hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.

#### **Hepáticas**

*Frecuentes:* aumento de las transaminasas séricas.

*Raras:* hepatitis con o sin ictericia.

*Casos aislados:* hepatitis fulminante.

#### **Hematológicas**

*Casos aislados:* trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis.

#### **Hipersensibilidad**

*Raras:* reacciones de hipersensibilidad, tales como asma, reacciones sistémicas anafilácticas/anafilactoides, incluyendo hipotensión.

*Casos aislados:* vasculitis, neumonitis.

#### **Cardiovasculares**

*Casos aislados:* palpitaciones, dolor torácico, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

#### **Pridinol**

Si bien no ocurre habitualmente con las dosis recomendadas, es posible que ciertos pacientes susceptibles presenten efectos secundarios, por lo general leves y de tipo anticolinérgico, como por ejemplo: disminución de la sudoración, enrojecimiento cutáneo, trastornos de la acomodación, aumento de la presión intraocular, sequedad de mucosas, taquicardia, dificultad miccional, excitación psicomotriz y/o alucinaciones (predominantemente con sobredosis), somnolencia.

#### **Relacionadas con la aplicación intramuscular**

La administración intramuscular de medicamentos puede ocasionar alteraciones en el sitio de aplicación, las cuales pueden estar relacionadas con la medicación empleada, la técnica de aplicación y/o factores individuales del paciente. Como consecuencia de una aplicación intramuscular pueden ocurrir: sensación de ardor o dolor, enrojecimiento, induración, abscesos y excepcionalmente, cuadros severos tales como necrosis tisular aséptica (Síndrome de Nicolau), fasciitis necrotizante y necrosis muscular extensa por estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo A.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se han reportado hasta el presente casos de sobredosis no tratada, con la asociación diclofenac - pridinol.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

(011) 4962-6666 / 2247

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

(011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

(0221) 451-5555

#### **PRESENTACIONES**

Envases con 3 y 6 ampollas con disolvente y con 3 y 6 frascos-ampolla con liofilizado.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACEÚTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. 112270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYSSON  
APODERADO Nº 19.145

41



**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA.

Director Técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 21.016.

**Fecha de la última revisión:**

LABORATORIOS BETA S.A.  
GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
Mat. N° 12272 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

Gy

ORIGINAL  
4 1 1 3



## PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

### OXADISTEN DICLOFENAC – PRIDINOL Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

#### FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac sódico	50 mg
Mesilato de pridinol	4 mg
Lactosa, povidona, almidón de maíz, goma guar, estearato de magnesio, eudragit S100, dietilftalato, dióxido de titanio, azul brillante FCF, punzó 4R y tartracina	c.s.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

#### Contenido

1. Qué es OXADISTEN y para qué se utiliza
2. Antes de tomar OXADISTEN
3. Cómo debe tomar OXADISTEN
4. Posibles efectos adversos
5. Información adicional

#### 1. Qué es OXADISTEN y para qué se utiliza

Los principios activos de OXADISTEN son el diclofenac sódico, una droga que pertenece al grupo de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y pridinol, un relajante muscular. OXADISTEN es un medicamento para aliviar el dolor y la inflamación que se usa para el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas (de los huesos, articulaciones y músculos) agudas y crónicas, que se acompañan de contractura muscular.

#### 2. Antes de tomar OXADISTEN

Es importante que utilice la dosis más baja para aliviar el dolor y que no tome este medicamento más tiempo del necesario para controlar sus síntomas.

**No tome OXADISTEN sin consultar a su médico en las siguientes circunstancias:**

- Si es alérgico (hipersensible) al diclofenac, al pridinol o a cualquiera de los demás componentes del medicamento (listados en la sección FORMULA)
- Si es alérgico a la aspirina u otros analgésicos similares. Las reacciones pueden incluir dificultad para respirar, urticaria, congestión nasal o hinchazón de la cara
- Si ha tenido una hemorragia o perforación de estómago o de intestino

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 2270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145



- Si padece una enfermedad grave del riñón o del hígado, asma, trastornos hemorrágicos, porfiria hepática o una insuficiencia cardíaca grave
- Si está embarazada, intenta concebir o está amamantando
- Si sufre una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn activas)
- Si tiene problemas cardiovasculares, antecedentes de ataques cerebrales o riesgo de sufrir estas afecciones (por ejemplo, si tiene presión arterial o colesterol elevados, diabetes, o fuma)
- Si tiene glaucoma (presión ocular alta), problemas para orinar, alteraciones del tránsito intestinal o arritmias cardíacas

### Advertencias

OXADISTEN, como todos los medicamentos que contienen antiinflamatorios no esteroides, se debe utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Consulte con su médico si presenta náuseas, fatiga, síntomas similares a la gripe, coloración amarillenta de piel y ojos o dolor en la parte alta del abdomen, ya que podrían representar un problema de hígado asociado o no con la administración del medicamento. También consulte inmediatamente con su médico si presenta dolor abdominal intenso o persistente, deposiciones de color negro o vómitos con sangre.

Los medicamentos que contienen antiinflamatorios no esteroides, como OXADISTEN, se pueden asociar con un aumento del riesgo de sufrir infarto de miocardio o accidentes vasculares cerebrales, especialmente cuando se emplean en dosis altas y tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendados.

Asimismo, este tipo de medicamentos pueden producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o presión arterial alta.

OXADISTEN no debe ser utilizado durante el postoperatorio de cirugía de bypass coronario.

### Uso de otros medicamentos

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

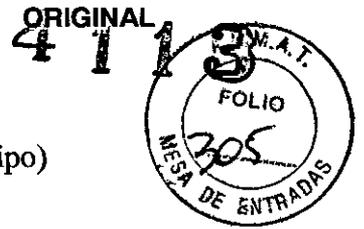
Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- Aspirina u otros antiinflamatorios
- Anticoagulantes y antiplaquetarios
- Digoxina
- Metotrexato
- Ciertos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus)
- Litio, inhibidores de la recaptación de serotonina, o antidepresivos tricíclicos (para tratar ciertos tipos de depresión o dolor), u otros psicofármacos como neurolepticos (antipsicóticos), usados para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos
- Diuréticos
- Medicación para la diabetes
- Medicación para la presión arterial
- Corticoides
- Voriconazol (usado para tratar ciertas infecciones por hongos)
- Rifampicina, rifabutina o quinolonas (antibióticos)

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145



- Amantadina o quinidina
- Trimetoprima (una droga usada para infecciones urinarias y de otro tipo)
- Fenitoína (una droga para las convulsiones)
- Colestiramina o colestipol (usadas para bajar el colesterol)

### **Embarazo y lactancia**

OXADISTEN no debe tomarse durante el embarazo. Los antiinflamatorios no esteroides, como el diclofenac, no deben administrarse durante el tercer trimestre del embarazo porque pueden ocasionar una alteración cardiovascular grave en el feto por cierre prematuro del ductus arterioso, con potencial muerte fetal. Tampoco debe usar OXADISTEN si usted está amamantando.

### **Conducción y uso de máquinas**

OXADISTEN puede en algunos casos causar somnolencia, mareos o alteración de la visión. Si esto ocurriera, tenga precaución o evite conducir vehículos o manejar maquinarias riesgosas.

### **3. Cómo tomar OXADISTEN**

Siga exactamente las instrucciones de administración proporcionadas por su médico. No tome OXADISTEN en dosis más altas ni por más tiempo que lo indicado por el médico. Los comprimidos se deben ingerir enteros con 1 vaso de agua u otro líquido, sin dividirlos ni masticarlos. Se recomienda tomarlos junto con las comidas. La dosis habitual es de 1 comprimido 2 veces al día.

OXADISTEN no debe administrarse a niños de menos de 12 años.

### **Si olvidó tomar OXADISTEN**

**No** tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si olvida una dosis, tómela tan pronto pueda, excepto si ya casi es hora de la siguiente; luego vuelva a la pauta de administración habitual. Si olvidara varias dosis, consulte con su médico.

**Si ha tomado una dosis mayor de la indicada o en caso de sobredosis o ingestión accidental, contacte a su médico o consulte al hospital más cercano o a los siguientes Centros de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad tomada:**

**Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

**Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

**Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"**

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**

Tel: (0221) 451-5555.

LABORATORIOS BETA S.A.

RÓDOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, OXADISTEN puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos que ocurren en 1 a 10%



de los pacientes tratados son: dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, indigestión, flatulencia (gases), falta de apetito, dolor de cabeza, mareos, vértigo, erupciones de la piel.

Efectos adversos menos frecuentes (menos del 1% de los pacientes tratados) son:

**Tracto gastrointestinal:** gastritis, constipación, ardor de estómago, sangre en las heces, aftas bucales, empeoramiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, úlceras pépticas, hemorragias digestivas, perforaciones (en algunos casos mortales) especialmente en los ancianos.

**Sistema nervioso central:** somnolencia, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

**Organos de los sentidos:** trastornos de la visión (visión borrosa o doble), problemas de audición, silbidos en los oídos, alteraciones del gusto.

**Piel:** urticaria, reacciones cutáneas graves, caída del cabello, aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar, derrames sanguíneos en la piel. Este tipo de medicamentos pueden asociarse, en muy raras ocasiones a reacciones ampollas muy graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica.

**Riñones:** anomalías de la función renal que provocan hinchazón de cara, pies o piernas, disminución súbita de la cantidad de orina, orina sanguinolenta.

**Hígado:** este tipo de medicamentos pueden asociarse, en raras ocasiones a trastornos hepáticos que provocan coloración amarillenta de la piel y ojos (signos de hepatitis/insuficiencia hepática), algunas veces con fiebre elevada o hinchazón y sensibilidad de la parte superior del abdomen. Si se manifiesta alguna de las siguientes reacciones: coloración amarillenta de piel u ojos, interrumpa el tratamiento e informe INMEDIATAMENTE al médico.

**Sangre:** síntomas de alteraciones graves de las células sanguíneas.

**Hipersensibilidad:** reacciones alérgicas tales como asma, dificultad respiratoria o desvanecimiento.

**Sistema cardiovascular:** este tipo de medicamentos pueden asociarse con un moderado aumento del riesgo de sufrir un ataque cardíaco ("infarto de miocardio") o cerebral. También se han observado edema (retención de líquidos), hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca.

**Otros:** hormigueo en las extremidades, dolor de garganta persistente y fiebre alta. Sobre todo con dosis elevadas pueden presentarse: disminución de la sudoración, enrojecimiento cutáneo, visión borrosa, aumento de la presión ocular, sequedad de boca, taquicardia, dificultad para orinar, excitación y/o alucinaciones, somnolencia.

Si se manifiestan algunas de las siguientes reacciones, interrumpa el tratamiento e informe INMEDIATAMENTE a su médico:

- Molestias gástricas, ardor de estómago o dolor en la parte superior del abdomen
- Vómitos de sangre, heces negras o sangre en la orina
- Problemas cutáneos como erupción o picazón
- Silbidos en el pecho, dificultad respiratoria
- Coloración amarillenta de piel u ojos
- Dolor de garganta persistente o fiebre alta
- Inflamación de cara, pies o piernas
- Dolor de cabeza agudo
- Dolor torácico al toser

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APROBADO N° 19.145

ORIGINAL

4 1 1



## 5. Información adicional

### Fecha de vencimiento

NO ADMINISTRAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE APARECE EN EL ENVASE.

La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica.

### Condiciones de conservación y almacenamiento

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente.

### PRESENTACIONES

Envases con 10, 20, 30, 40, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Para más información, el Prospecto para Prescripción está disponible en:  
<http://www.laboratoriosbeta.com.ar>

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

### LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 C(1232AAR) – CABA

Elaborado en Ruta 5 Nº 3753 – Parque Industrial – La Rioja

Director Técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado Nº: 21.016.

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. Nº 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.  
RODOLFO MONTMAYOR  
APODERADO Nº 10.165

G

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE



**OXADISTEN CB**  
**DICLOFENAC – PRIDINOL**  
**Cápsulas blandas**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**FORMULA**

Cada cápsula blanda contiene:

Diclofenac sódico	50 mg
Mesilato de pridinol	4 mg
Polietilenglicol 600, glicerina, agua purificada, gelatina, sorbitol/ glicerina especial, amarillo FD&C N° 6 y verde FD&C N° 3	c.s.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Contenido**

1. Qué es OXADISTEN CB y para qué se utiliza
2. Antes de tomar OXADISTEN CB
3. Cómo debe tomar OXADISTEN CB
4. Posibles efectos adversos
5. Información adicional

**1. Qué es OXADISTEN CB y para qué se utiliza**

Los principios activos de OXADISTEN CB son el diclofenac sódico, una droga que pertenece al grupo de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y pridinol, un relajante muscular. OXADISTEN CB es un medicamento para aliviar el dolor y la inflamación que se usa para el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas (de los huesos, articulaciones y músculos) agudas y crónicas, que se acompañan de contractura muscular.

**2. Antes de tomar OXADISTEN CB**

Es importante que utilice la dosis más baja para aliviar el dolor y que no tome este medicamento más tiempo del necesario para controlar sus síntomas.

**No tome OXADISTEN CB sin consultar a su médico en las siguientes circunstancias:**

- Si es alérgico (hipersensible) al diclofenac, al pridinol o a cualquiera de los demás componentes del medicamento (ver FORMULA)
- Si es alérgico a la aspirina u otros analgésicos similares. Las reacciones pueden incluir dificultad para respirar, urticaria, congestión nasal o hinchazón de la cara
- Si ha tenido una hemorragia o perforación de estómago o de intestino

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

H. C. C. V. O. M. S. N. MASSON  
 APODERADO N° 19.143



- Si padece una enfermedad grave del riñón o del hígado, asma, trastornos hemorrágicos, porfiria hepática o una insuficiencia cardíaca grave
- Si está embarazada, intenta concebir o está amamantando
- Si sufre una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn activas)
- Si tiene problemas cardiovasculares, antecedentes de ataques cerebrales o riesgo de sufrir estas afecciones (por ejemplo, si tiene presión arterial o colesterol elevados, diabetes o fuma)
- Si tiene glaucoma (presión ocular alta), problemas para orinar, alteraciones del tránsito intestinal o arritmias cardíacas

### Advertencias

OXADISTEN CB, como todos los medicamentos que contienen antiinflamatorios no esteroides, se debe utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Consulte con su médico si presenta náuseas, fatiga, síntomas similares a la gripe, coloración amarillenta de piel y ojos o dolor en la parte alta del abdomen, ya que podrían representar un problema de hígado asociado o no con la administración del medicamento. También consulte inmediatamente con su médico si presenta dolor abdominal intenso o persistente, deposiciones de color negro o vómitos con sangre. Los medicamentos que contienen antiinflamatorios no esteroides, como OXADISTEN CB, se pueden asociar con un aumento del riesgo de sufrir infarto de miocardio o accidentes vasculares cerebrales, especialmente cuando se emplean en dosis altas y tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendados. Asimismo, este tipo de medicamentos pueden producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o presión arterial alta. OXADISTEN CB no debe ser utilizado durante el postoperatorio de cirugía de bypass coronario.

### Uso de otros medicamentos

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

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

- Aspirina u otros antiinflamatorios
- Anticoagulantes y antiplaquetarios
- Digoxina
- Metotrexato
- Ciertos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus)
- Litio, inhibidores de la recaptación de serotonina o antidepresivos tricíclicos (para tratar ciertos tipos de depresión o dolor), u otros psicofármacos como neurolépticos (antipsicóticos), usados para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos
- Diuréticos
- Medicación para la diabetes
- Medicación para la presión arterial
- Corticoides
- Voriconazol (usado para tratar ciertas infecciones por hongos)
- Rifampicina, rifabutina o quinolonas (antibióticos)

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 198

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.148



- Amantadina o quinidina
- Trimetoprima (una droga usada para infecciones urinarias y de otro tipo)
- Fenitoína (una droga para las convulsiones)
- Colestiramina o colestipol (usadas para bajar el colesterol)

### **Embarazo y lactancia**

OXADISTEN CB no debe tomarse durante el embarazo. Los antiinflamatorios no esteroides, como el diclofenac, no deben administrarse durante el tercer trimestre del embarazo porque pueden ocasionar una alteración cardiovascular grave en el feto por cierre prematuro del ductus arterioso, con potencial muerte fetal. Tampoco debe usar OXADISTEN CB si usted está amamantando.

### **Conducción y uso de máquinas**

OXADISTEN CB puede en algunos casos causar somnolencia, mareos o alteración de la visión. Si esto ocurriera, tenga precaución o evite conducir vehículos o manejar maquinarias riesgosas.

### **3. Cómo tomar OXADISTEN CB**

Siga exactamente las instrucciones de administración proporcionadas por su médico. No tome OXADISTEN CB en dosis más altas ni por más tiempo que lo indicado por el médico.

Las cápsulas blandas pueden ingerirse indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras, preferentemente con 1 vaso completo de agua o de otra bebida no alcohólica. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad de absorción de las sustancias activas.

La dosis habitual es de 1 cápsula blanda 2 veces al día.

OXADISTEN CB no debe administrarse a niños de menos de 12 años.

### **Si olvidó tomar OXADISTEN CB**

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si olvida una dosis, tómla tan pronto pueda, excepto si ya casi es hora de la siguiente; luego vuelva a la pauta de administración habitual. Si olvidara varias dosis, consulte con su médico.

**Si ha tomado una dosis mayor de la indicada o en caso de sobredosis o ingestión accidental, contacte a su médico, o consulte al hospital más cercano o a los siguientes Centros de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad tomada:**

**Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

**Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

**Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"**

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**

Tel: (0221) 451-5555.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POYES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.143



#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, OXADISTEN CB puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos que ocurren en 1 a 10% de los pacientes tratados son: dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, indigestión, flatulencia (gases), falta de apetito, dolor de cabeza, mareos, vértigo, erupciones de la piel.

Efectos adversos menos frecuentes (menos del 1% de los pacientes tratados) son:

*Tracto gastrointestinal:* gastritis, constipación, ardor de estómago, sangre en las heces, aftas bucales, empeoramiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, úlceras pépticas, hemorragias digestivas, perforaciones (en algunos casos mortales) especialmente en los ancianos.

*Sistema nervioso central:* somnolencia, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

*Organos de los sentidos:* trastornos de la visión (visión borrosa o doble), problemas de audición, silbidos en los oídos, alteraciones del gusto.

*Piel:* urticaria, reacciones cutáneas graves, caída del cabello, aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar, derrames sanguíneos en la piel. Este tipo de medicamentos pueden asociarse, en muy raras ocasiones a reacciones ampollas muy graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica.

*Riñones:* anomalías de la función renal que provocan hinchazón de cara, pies o piernas, disminución súbita de la cantidad de orina, orina sanguinolenta.

*Hígado:* este tipo de medicamentos pueden asociarse, en raras ocasiones a trastornos hepáticos que provocan coloración amarillenta de la piel y ojos (signos de hepatitis/insuficiencia hepática), algunas veces con fiebre elevada o hinchazón y sensibilidad de la parte superior del abdomen. Si se manifiesta alguna de las siguientes reacciones: coloración amarillenta de piel u ojos, interrumpa el tratamiento e informe INMEDIATAMENTE al médico.

*Sangre:* síntomas de alteraciones graves de las células sanguíneas.

*Hipersensibilidad:* reacciones alérgicas tales como asma, dificultad respiratoria o desvanecimiento.

*Sistema cardiovascular:* este tipo de medicamentos pueden asociarse con un moderado aumento del riesgo de sufrir un ataque cardíaco ("infarto de miocardio") o cerebral. También se han observado edema (retención de líquidos), hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca.

*Otros:* hormigueo en las extremidades, dolor de garganta persistente y fiebre alta. Sobre todo con dosis elevadas pueden presentarse: disminución de la sudoración, enrojecimiento cutáneo, visión borrosa, aumento de la presión ocular, sequedad de boca, taquicardia, dificultad para orinar, excitación y/o alucinaciones, somnolencia.

Si se manifiestan algunas de las siguientes reacciones, interrumpa el tratamiento e informe INMEDIATAMENTE a su médico:

- Molestias gástricas, ardor de estómago o dolor en la parte superior del abdomen
- Vómitos de sangre, heces negras o sangre en la orina
- Problemas cutáneos como erupción o picazón
- Silbidos en el pecho, dificultad respiratoria
- Coloración amarillenta de piel u ojos
- Dolor de garganta persistente o fiebre alta
- Inflamación de cara, pies o piernas

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

BETA S.A.  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.148

ORIGINAL



4 1 1 3

- Dolor de cabeza agudo
- Dolor torácico al toser

## 5. Información adicional

### Fecha de vencimiento

NO ADMINISTRAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE APARECE EN EL ENVASE.

La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica.

### Condiciones de conservación y almacenamiento

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Conservar a temperaturas inferiores a los 30°C. No guardar en heladera. Proteger de la luz solar directa.

### PRESENTACIONES

Envases con 10, 15, 20, 30, 60, 90, y 100 cápsulas blandas.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Para más información, el Prospecto para Prescripción está disponible en:  
<http://www.laboratoriosbeta.com.ar>

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

### LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA

Elaborado en Av. Márquez 691 – Villa Loma Hermosa – Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 21.016.

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

BETA S.A.  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 18.148



PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

**OXADISTEN**  
**DICLOFENAC – PRIDINOL**  
**Inyectable intramuscular**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta**

**FORMULA**

Cada ampolla con disolvente contiene:

Diclofenac sódico	75 mg
Hidroxiestearato de polietilenglicol 660, propilenglicol, alcohol bencílico y agua destilada para inyectables c.s.p.	3 ml

Cada frasco-ampolla con liofilizado contiene:

Mesilato de pridinol	2,2 mg
Manitol	c.s.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**  
 Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.  
 Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.  
 Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque  
 tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Contenido**

1. Qué es OXADISTEN y para qué se utiliza
2. Antes de usar OXADISTEN
3. Cómo emplear OXADISTEN
4. Posibles efectos adversos
5. Información adicional

**1. Qué es OXADISTEN y para qué se utiliza**

Los principios activos de OXADISTEN son el diclofenac sódico, una droga que pertenece al grupo de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y pridinol, un relajante muscular. OXADISTEN es un medicamento para aliviar el dolor y la inflamación que se usa para el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas (de los huesos, articulaciones y músculos) agudas y crónicas, que se acompañan de contractura muscular.

**2. Antes de usar OXADISTEN**

Es importante que utilice la dosis más baja para aliviar el dolor y que no emplee este medicamento por más tiempo del necesario para controlar sus síntomas.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.  
 RODOLFO MONTMASSON  
 APODERADO N° 19.145



No se aplique OXADISTEN sin consultar a su médico en las siguientes circunstancias:

4 1 1

- Si es alérgico (hipersensible) al diclofenac, al pridinol o a cualquiera de los demás componentes del medicamento (ver FORMULA)
- Si es alérgico a la aspirina u otros analgésicos similares. Las reacciones pueden incluir dificultad para respirar, urticaria, congestión nasal o hinchazón de la cara
- Si ha tenido una hemorragia o perforación de estómago o de intestino
- Si padece una enfermedad grave del riñón o del hígado, asma, trastornos hemorrágicos, porfiria hepática o una insuficiencia cardíaca grave
- Si está embarazada, intenta concebir o está amamantando
- Si sufre una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn activas)
- Si tiene problemas cardiovasculares, antecedentes de ataques cerebrales o riesgo de sufrir estas afecciones (por ejemplo, si tiene presión arterial o colesterol elevados, diabetes o fuma)
- Si tiene glaucoma (presión ocular alta), problemas para orinar, alteraciones del tránsito intestinal o arritmias cardíacas

### Advertencias

OXADISTEN, como todos los medicamentos que contienen antiinflamatorios no esteroides, se debe utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Consulte con su médico si presenta náuseas, fatiga, síntomas similares a la gripe, coloración amarillenta de piel y ojos o dolor en la parte alta del abdomen, ya que podrían representar un problema de hígado asociado o no con la administración del medicamento. También consulte inmediatamente con su médico si presenta dolor abdominal intenso o persistente, deposiciones de color negro o vómitos con sangre. Los medicamentos que contienen antiinflamatorios no esteroides, como OXADISTEN, se pueden asociar con un aumento del riesgo de sufrir infarto de miocardio o accidentes vasculares cerebrales, especialmente cuando se emplean en dosis altas y tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendados.

Asimismo, este tipo de medicamentos pueden producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o presión arterial alta.

OXADISTEN no debe ser utilizado durante el postoperatorio de cirugía de bypass coronario.

### Uso de otros medicamentos

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

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

- Aspirina u otros antiinflamatorios
- Anticoagulantes y antiplaquetarios
- Digoxina
- Metotrexato

LABORATORIOS BETA S.A. Ciertos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus)

Litio, inhibidores de la recaptación de serotonina o antidepresivos tricíclicos (para tratar ciertos tipos de depresión o dolor), u otros psicofármacos como

LABORATORIOS BETA S.A.  
  
 RODOLFO MONTMASSOM  
 APODERADO N° 19.145



neurolépticos (antipsicóticos), usados para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos

- Diuréticos
- Medicación para la diabetes
- Medicación para la presión arterial
- Corticoides
- Voriconazol (usado para tratar ciertas infecciones por hongos)
- Rifampicina, rifabutina o quinolonas (antibióticos)
- Amantadina o quinidina
- Trimetoprima (una droga usada para infecciones urinarias y de otro tipo)
- Fenitoína (una droga para las convulsiones)

### **Embarazo y lactancia**

OXADISTEN no debe administrarse durante el embarazo. Los antiinflamatorios no esteroides, como el diclofenac, no deben administrarse durante el tercer trimestre del embarazo porque pueden ocasionar una alteración cardiovascular grave en el feto por cierre prematuro del ductus arterioso, con potencial muerte fetal. Tampoco debe usar OXADISTEN si usted está amamantando.

### **Conducción y uso de máquinas**

OXADISTEN puede en algunos casos causar somnolencia, mareos o alteración de la visión. Si esto ocurriera, tenga precaución o evite conducir vehículos y manejar maquinarias riesgosas.

### **3. Cómo emplear OXADISTEN**

Siga exactamente las instrucciones de administración proporcionadas por su médico. No se aplique OXADISTEN en dosis más altas ni por más tiempo que lo indicado por el médico.

OXADISTEN se debe aplicar exclusivamente por vía intramuscular profunda, (ej. en el cuadrante súperoexterno de la región glútea), en forma lenta.

Introducir el contenido de la ampolla en el frasco-ampolla y agitar suavemente. Conservar las máximas medidas de asepsia para la administración de medicaciones inyectables y seguir los procedimientos usualmente recomendados para evitar una inyección intravascular. Emplear una aguja adecuada para asegurar la administración intramuscular profunda.

Utilizar antes de la hora de preparado.

La dosis habitual es de 1 ampolla dos veces al día.

No se aconseja el empleo de OXADISTEN® inyectable por un período mayor de 3 días sin una nueva consulta médica.

OXADISTEN no debe administrarse a niños de menos de 12 años.

### **Si olvidó aplicarse OXADISTEN**

**No** se aplique una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si olvida una dosis, adminístresela tan pronto pueda, excepto si ya casi es hora de la siguiente; luego vuelva a la pauta de administración habitual. Si olvidara varias dosis, consulte con su médico.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Tel. 12270 - Libro 134 - Folio 163

LABORATORIOS BETA S.A.  
RODOLFO MONTMASON  
APODERADO N° 19.145



Si ha recibido una dosis mayor de la indicada o en caso de sobredosis o ingestión accidental, contacte a su médico, o consulte al hospital más cercano o a los siguientes Centros de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad tomada:

**Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

**Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

**Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"**

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**

Tel: (0221) 451-5555.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, OXADISTEN puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos que ocurren en 1 a 10% de los pacientes tratados son: dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, indigestión, flatulencia (gases), falta de apetito, dolor de cabeza, mareos, vértigo, erupciones de la piel.

Efectos adversos menos frecuentes (menos del 1% de los pacientes tratados) son:

**Tracto gastrointestinal:** gastritis, constipación, ardor de estómago, sangre en las heces, aftas bucales, empeoramiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, úlceras pépticas, hemorragias digestivas, perforaciones (en algunos casos mortales) especialmente en los ancianos.

**Sistema nervioso central:** somnolencia, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

**Organos de los sentidos:** trastornos de la visión (visión borrosa o doble), problemas de audición, silbidos en los oídos, alteraciones del gusto.

**Piel:** urticaria, reacciones cutáneas graves, caída del cabello, aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar, derrames sanguíneos en la piel. Este tipo de medicamentos pueden asociarse, en muy raras ocasiones a reacciones ampollas muy graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica.

**Riñones:** anomalías de la función renal que provocan hinchazón de cara, pies o piernas, disminución súbita de la cantidad de orina, orina sanguinolenta.

**Hígado:** este tipo de medicamentos pueden asociarse, en raras ocasiones a trastornos hepáticos que provocan coloración amarillenta de la piel y ojos (signos de hepatitis/insuficiencia hepática), algunas veces con fiebre elevada o hinchazón y sensibilidad de la parte superior del abdomen. Si se manifiesta alguna de las siguientes reacciones: coloración amarillenta de piel u ojos, interrumpa el tratamiento e informe INMEDIATAMENTE al médico.

**Sangre:** síntomas de alteraciones graves de las células sanguíneas.

**Hipersensibilidad:** reacciones alérgicas tales como asma, dificultad respiratoria o desvanecimiento.

**Sistema cardiovascular:** este tipo de medicamentos pueden asociarse con un moderado

LABORATORIOS BATAFATO del riesgo de sufrir un ataque cardíaco ("infarto de miocardio") o cerebral.

También se han observado edema (retención de líquidos), hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca.

**Otros:** hormigueo en las extremidades, dolor de garganta persistente y fiebre alta.

ORIGINAL

4 1 1 3



Sobre todo con dosis elevadas pueden presentarse: disminución de la sudoración, enrojecimiento cutáneo, visión borrosa, aumento de la presión ocular, sequedad de boca, taquicardia, dificultad para orinar, excitación y/o alucinaciones, somnolencia.

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

Si se manifiestan algunas de las siguientes reacciones, interrumpa el tratamiento e informe INMEDIATAMENTE a su médico:

- Molestias gástricas, ardor de estómago o dolor en la parte superior del abdomen
- Vómitos de sangre, heces negras o sangre en la orina
- Problemas cutáneos como erupción o picazón
- Silbidos en el pecho, dificultad respiratoria
- Coloración amarillenta de piel u ojos
- Dolor de garganta persistente o fiebre alta
- Inflamación de cara, pies o piernas
- Dolor de cabeza agudo
- Dolor torácico al toser
- Enrojecimiento, endurecimiento o dolor en al zona de aplicación

## 5. Información adicional

### Fecha de vencimiento

**NO ADMINISTRAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE APARECE EN EL ENVASE.**

La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica.

### Condiciones de conservación y almacenamiento

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente.

### PRESENTACIONES

Envases con 3 y 6 ampollas con disolvente y con 3 y 6 frascos-ampolla con liofilizado.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Para más información, el Prospecto para Prescripción está disponible en:  
<http://www.laboratoriosbeta.com.ar>

LABORATORIOS

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234.

GUSTAVO RUBEN APOSTOL  
FARMACUTICO  
DIRECTOR  
Mat. N. 122  
Mat. N. 122  
1999

RODOLFO MONTMAYOR  
APODERADO N. 19.145

ORIGINAL

4 1 1 3



**LABORATORIOS BETA S.A.**  
Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA  
Director Técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

Certificado N°: 21.016.

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145

*Handwritten mark*