



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-16264298-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-16264298-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIOXAFLEX B 12 / DICLOFENAC SODICO – BETAMETASONA – CIANOCOBALAMINA, y DICLOFENAC SODICO – BETAMETASONA (COMO BETAMETASONA FOSFATO DISODICO) – HIDROXOCOBALAMINA (COMO HIDROXOCOBALAMINA SULFATO); Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DICLOFENAC SODICO 50 mg–BETAMETASONA 300 mcg–CIANOCOBALAMINA 5 mg y INYECTABLE / DICLOFENAC SODICO 75 mg – BETAMETASONA (COMO BETAMETASONA FOSFATO DISODICO) 2 mg – HIDROXOCOBALAMINA (COMO HIDROXOCOBALAMINA SULFATO) 10 mg; aprobada por Certificado N° 55547.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIOXAFLEX B 12 / DICLOFENAC SODICO – BETAMETASONA – CIANOCOBALAMINA, y DICLOFENAC SODICO – BETAMETASONA (COMO BETAMETASONA FOSFATO DISODICO) – HIDROXOCOBALAMINA (COMO HIDROXOCOBALAMINA SULFATO); Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DICLOFENAC SODICO 50 mg–BETAMETASONA 300 mcg–CIANOCOBALAMINA 5 mg y INYECTABLE / DICLOFENAC SODICO 75 mg – BETAMETASONA (COMO BETAMETASONA FOSFATO DISODICO) 2 mg – HIDROXOCOBALAMINA (COMO HIDROXOCOBALAMINA SULFATO) 10 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2019-70830450-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-70830612-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-70831169-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-70831346-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-70831532-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-70830823-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-70831730-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-70831003-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55547, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-16264298-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.09.20 16:00:20 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.20 16:00:22 -0300'

## PROYECTO DE RÓTULO

**Dioxaflex B12**  
**Diclofenaco Sódico 50 mg**  
**Betametasona 300 mcg**  
**Vitamina B12 5 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



### FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Diclofenaco Sódico 50 mg, Betametasona 300 mcg y Cianocobalamina (Vitamina B12) 5 mg. Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal; Carboximetilcelulosa Reticulada, Lactosa, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina c.s.p., Opadry II YS-19-19054 Clear (\*1), Opadry YS-1-19044 Clear (\*2), Opadry II YS-30-18056 White (\*3), Punzó 4R.

(\*1) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

(\*2) Opadry YS-1-19044 Clear está compuesto por Hipromelosa, Triacetina.

(\*3) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

Contenido: envase conteniendo 15 Comprimidos Recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

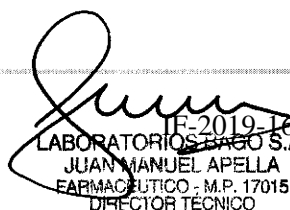
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 41.061.

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO; M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

Página 3 de 153

1  
IF-2019-10455511-APN/SGA/ANMAT  
**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.


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

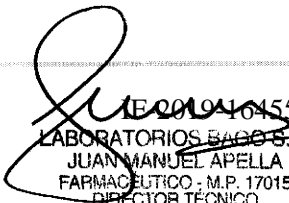
[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

**NOTA:** Los envases conteniendo 20, 40 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.

  
**LABORATORIOS BAGO S.A.**  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Mn. 11.B32

  
E 0094645511-APN-IGA#ANMAT  
**LABORATORIOS BAGO S.A.**  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO  
Página 4 de 153

2  
  
**Bagó**  
Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-16264298 COMP ROT SEC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:34:11 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:34:12 -03'00'

## PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

**Dioxaflex B12**  
**Diclofenaco Sódico 50 mg**  
**Betametasona 300 mcg**  
**Vitamina B12 5 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



### FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Diclofenaco Sódico 50 mg, Betametasona 300 mcg y Cianocobalamina (Vitamina B12) 5 mg. Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal; Carboximetilcelulosa Reticulada, Lactosa, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina c.s.p., Opadry II YS-19-19054 Clear (\*1), Opadry YS-1-19044 Clear (\*2), Opadry II YS-30-18056 White (\*3), Punzó 4R.

(\*1) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

(\*2) Opadry YS-1-19044 Clear está compuesto por Hipromelosa, Triacetina.

(\*3) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

Contenido: envase conteniendo 500 Comprimidos Recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

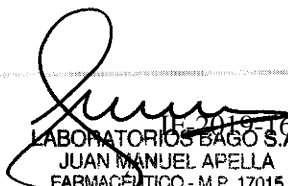
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 41.061.



Ética al servicio de la salud

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
M.B. 11.027

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

1  
**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

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

[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

**NOTA:** Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.

LABORATORIOS BAGO S.A.

NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

www.bago.com.ar

LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

2  
  
Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-16264298 COMP ROT SEC UHE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:34:33 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:34:34 -0300'



## PROYECTO DE PROSPECTO

**Dioxaflex B12**  
**Diclofenaco Sódico 50 mg**  
**Betametasona 300 mcg**  
**Vitamina B12 5 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



### FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Diclofenaco Sódico 50 mg, Betametasona 300 mcg y Cianocobalamina (Vitamina B12) 5 mg. Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal; Carboximetilcelulosa Reticulada, Lactosa, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina. Opadry II YS-19-19054 Clear (\*1); Opadry YS-1-19044 Clear (\*2); Opadry II YS-30-18056 White (\*3); Punzó 4R.

(\*1) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

(\*2) Opadry YS-1-19044 Clear está compuesto por Hipromelosa, Triacetina.

(\*3) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

*Analgésico, antiinflamatorio, antineurítico.* Código ATC M01BX.

### INDICACIONES

Procesos inflamatorios y dolorosos intensos, que requieran terapia combinada, en especial con componente neurítico:

- afecciones reumáticas articulares y extrarticulares.
- fibromialgia.
- mialgia, lumbalgia, cialgias, cervicalgia o cervicobraquialgia.
- polirradiculoneuropatías (neuralgia, radicularia).
- traumatismos.
- esguinces.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

#### Acción farmacológica

**Dioxaflex B12** es una combinación de Diclofenaco, Vitamina B12 y el glucocorticoide Betametasona.

**Diclofenaco:** mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas produce efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido fenilacético. El mecanismo de acción farmacológica resulta en parte de la inhibición

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
M.B. 11.022

LABORATORIOS BAGO S.A. 6455511-APN  
JUAN MANUEL APPELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, Diclofenaco inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Diclofenaco en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y del 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. Diclofenaco 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.

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.

En las afecciones reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de Diclofenaco proporcionan una respuesta clínica caracterizada por una marcada mejoría de los signos y síntomas, tales como dolor en reposo, dolor en movimiento, rigidez matinal, tumefacción de las articulaciones, así como por una mejora de la capacidad funcional.

En las inflamaciones postraumáticas, Diclofenaco alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático.

Diclofenaco proporciona un marcado efecto analgésico en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves.

**Betametasona:** es un glucocorticoide con pronunciada actividad antiinflamatoria. Su acción antiinflamatoria se logra por diversos mecanismos: inhibición de la acumulación de células inflamatorias (macrófagos, leucocitos, etc.) en los sitios de inflamación e inhibición de la fagocitosis, liberación de enzimas lisosomales y síntesis, o liberación, de diversos mediadores químicos de la inflamación como factores vasoactivos y quimiotácticos. Su efecto metabólico y de retención sódica es menor que el de la hidrocortisona.

**Cianocobalamina o Vitamina B12:** actúa como coenzima en varias funciones metabólicas, incluyendo el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono y en la síntesis de proteínas. Es necesaria en el crecimiento, replicación celular normal, el metabolismo de algunos aminoácidos, la síntesis de mielina y la integridad del sistema nervioso y el mantenimiento de la eritropoyesis normal. A dosis elevadas (farmacológicas), la experimentación clínica ha demostrado un marcado efecto antineurítico.


#### **Farmacocinética**

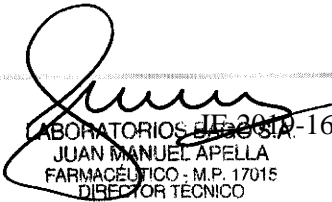
**Diclofenaco:** se absorbe de manera rápida y completa después del pasaje por el estómago. La biodisponibilidad no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

La concentración plasmática máxima media de 1,5 mcg/ml (5 nmol/l) se alcanza en promedio a las dos horas de la ingesta de un comprimido de 50 mg. Tras la ingesta de un comprimido con o después de una comida, su paso a través del estómago es más lento que cuando se toma en ayunas, pero la cantidad de principio activo absorbido permanece inalterado. Después de la administración oral los niveles plasmáticos son del orden del 50% de los obtenidos con la misma dosis por vía parenteral.

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

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

  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
M.P. 17015

  
LABORATORIOS BAGO S.A. - 16455511-APN - FARMACIA  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

2  
  
Ética al servicio de la salud

Diclofenaco pasa al líquido sinovial, obteniéndose las concentraciones máximas a las 2 - 4 horas de haberse alcanzado los valores plasmáticos máximos. La vida media aparente de eliminación a partir del líquido sinovial es de 3 - 6 horas. Dos horas después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, la concentración del principio activo es más elevada en el líquido sinovial que en plasma y se mantiene más alta durante 12 horas.

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

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

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

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

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

**Betametasona:** se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal. Los estudios en animales indican que la mayoría de los glucocorticoides se distribuyen rápidamente a los músculos, al hígado, a la piel, al intestino y a los riñones. Los glucocorticoides varían en el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas. Betametasona se une ampliamente a la globulina fijadora del corticosteroide y a la albúmina, y sólo el 5-10% queda libre y por tanto biológicamente activo. Ya que sólo la fracción libre es farmacológicamente activa, los pacientes con concentraciones bajas de albúmina sérica pueden ser más susceptibles a los efectos de los glucocorticoides que los pacientes con concentraciones normales de albúmina. Los glucocorticoides atraviesan la placenta y pueden alcanzar la leche materna.

Los glucocorticoides farmacológicamente activos se metabolizan en muchos tejidos, aunque principalmente en el hígado, a compuestos biológicamente inactivos. Los metabolitos inactivos se excretan principalmente por los riñones conjugados con ácido glucurónico o con sulfato, pero también como metabolitos no conjugados. También se excretan con la orina pequeñas cantidades del medicamento no metabolizado. La excreción biliar y fecal carece de importancia. La vida media plasmática es de aproximadamente 5 horas y su vida media biológica de 36 a 54 horas.

**Cianocobalamina o Vitamina B12:** administrada vía oral, se une al factor intrínseco (FI), una glicoproteína segregada por las células parietales. El complejo vitamina B12-FI pasa al intestino, donde la mayor parte del mismo es retenido en receptores específicos de la pared

del íleon antes que se absorban fracciones de vitamina; para esta unión a los receptores es necesaria la presencia de calcio y un pH superior a 5,4; la absorción está afectada en pacientes con ausencia de factor intrínseco, síndrome de malabsorción o alteración intestinal; también se absorbe la Vitamina B12 independientemente del FI por difusión pasiva en la pared intestinal, en presencia de cantidades mucho mayores que el consumo dietético normal (5 - 15 microgramos). En el plasma, se une extensamente a unas proteínas específicas denominadas transcobalaminas. El hígado es el mayor órgano de almacenamiento de la Vitamina B12. La Vitamina B12 se distribuye en la placenta y en la leche materna. La bilis es la principal vía de excreción de la Vitamina B12. Las dos terceras partes de la Vitamina B12 se excretan por vía biliar y se reabsorben luego por la mucosa ileal, formándose de este modo un ciclo enterohepático. El resto es eliminado por la materia fecal, pudiendo aumentar la cantidad de Vitamina B12 en las mismas por la descamación de las células epiteliales del tubo digestivo y también por la síntesis efectuada por las bacterias presentes en el colon. En condiciones normales, la excreción de la Vitamina B12 por la orina es muy escasa. Al aumentar progresivamente las dosis administradas, la filtración glomerular se torna cada vez más importante.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Insuficiencia renal***

En pacientes con trastornos renales, no se ha observado acumulación del principio activo inalterado, a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica usual. Con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos hidroxí son unas cuatro veces más elevados que en sujetos sanos. Sin embargo, los metabolitos se excretan finalmente a través de la bilis.

#### ***Insuficiencia hepática severa o hipotiroidismo***

El metabolismo de Betametasona se prolonga, lo que refuerza su acción.

#### ***Hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia***

Pueden provocar concentraciones elevadas de Betametasona libre.

#### ***Otros***

La respuesta terapéutica a Vitamina B12 puede verse disminuida en situaciones tales como uremia, infecciones, déficit de hierro o ácido fólico.

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente.

#### **Como posología media de orientación se aconseja**

##### ***Adultos y niños mayores de 12 años:***

*Dosis de ataque:* 1 comprimido recubierto, 3 veces por día.

*Dosis de mantenimiento:* 1 comprimido recubierto, 2 veces por día.

La duración del tratamiento depende de la respuesta del paciente y del criterio del médico tratante. La dosis máxima no debe superar los 3 comprimidos recubiertos por día. La duración máxima recomendada del tratamiento es de 1 semana. Debe señalarse que la corticoterapia prolongada más allá de las dos semanas de duración tiene el riesgo de provocar insuficiencia corticosuprarrenal por inhibición de la liberación de ACTH, lo que produce atrofia de las glándulas suprarrenales. En caso de tratamientos prolongados la disminución de la posología debe ser progresiva con el fin de evitar la aparición del cuadro antes mencionado.

#### **Modo de administración**

Los comprimidos deben ingerirse con suficiente líquido (por ejemplo: un vaso con agua) indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad de absorción del principio activo.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Pacientes de edad avanzada***

La farmacocinética de Diclofenaco no se altera en los pacientes de edad avanzada, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración.

Sin embargo, al igual que con cualquier antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con Diclofenaco deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a presentar reacciones adversas, y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. Por lo tanto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes.

#### ***Pacientes con factores de riesgo cardiovasculares***

Los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular sólo deben tratarse con Diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis de  $\leq 100$  mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### ***Insuficiencia renal***

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (ver "CONTRAINDICACIONES"). No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo tanto, si bien no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis, se recomienda precaución al administrar Diclofenaco en estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### ***Insuficiencia hepática***

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "CONTRAINDICACIONES"). No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, por lo tanto si bien no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis se recomienda precaución al administrar Diclofenaco en estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### ***Población pediátrica***

**Dioxaflex B12** comprimidos recubiertos no es la forma farmacéutica adecuada para niños menores de 12 años de edad.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a alguno de los principios activos, al cobalto o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de ataques de asma, urticaria o rinitis aguda desencadenada por la administración de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Úlceras, hemorragia o perforación gastrointestinal activa.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos ó más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa activa.
- Insuficiencia hepática y/o renal severa.
- Desórdenes de la coagulación (alteraciones de la hemostasia o pacientes anticoagulados).
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Tercer trimestre de embarazo.
- Período de lactancia (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

- Infecciones sistémicas (bacterianas, virales, micosis sistémica, tuberculosis activa), excepto si se ha establecido un tratamiento antiinfeccioso adecuado.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Diclofenaco

#### Generales

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

No se debe administrar concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxib) debido a la falta de evidencia de efectos sinérgicos y a los efectos adversos potenciales aditivos.

Se debe tener precaución en los pacientes de edad avanzada debido a sus condiciones médicas; especialmente en los pacientes de edad avanzada frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la menor dosis efectiva.

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

#### *Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE*

Durante el tratamiento con AINE, entre los que se encuentra el Diclofenaco, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo es mayor en los pacientes de edad avanzada.


Al igual que los demás AINE, se debe tener precaución cuando se administre Diclofenaco en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. Se recomienda una estrecha vigilancia médica de estos pacientes. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver "CONTRAINDICACIONES"). En los pacientes de edad avanzada aumenta la frecuencia de reacciones adversas, en especial hemorragias gastrointestinales y perforación, que pueden terminar en muerte. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis efectiva. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (por ejemplo: misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo de eventos adversos gastrointestinales (ver "Interacciones medicamentosas").

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

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

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Diclofenaco el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGO S.A. 019-16455511-APN  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

6  
  
Ética al servicio de la salud

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver "REACCIONES ADVERSAS").

#### ***Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares***

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

Datos procedentes de ensayos clínicos y datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) asociado al uso de Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

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

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

#### ***Efectos hematológicos***

El tratamiento con Diclofenaco sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Pero si se administra Diclofenaco durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINE, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros AINE, Diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

#### ***Riesgos de reacciones cutáneas graves***

Se han descrito reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor a un caso cada 10000 pacientes en asociación con la utilización de AINE (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento; la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Diclofenaco ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

#### ***Reacciones anafilactoides***

Al igual que con otros AINE, con Diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento o a los componentes del producto.

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

#### ***Efectos respiratorios (asma pre-existente)***

Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINE, incluso broncoespasmo, el Diclofenaco no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma pre

- existente. Asimismo, en pacientes con rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidos a síntomas similares a la rinitis alérgica), son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por AINE como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésico / asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por lo tanto, se recomienda precaución especial en estos pacientes. Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

#### ***Riesgo de reacciones hepáticas***

Pueden presentarse elevación de las enzimas hepáticas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.

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

Durante el tratamiento prolongado con Diclofenaco deberá controlarse la función hepática como medida de precaución.

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

#### ***Efectos renales***

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINE, incluido el Diclofenaco, los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos, en los que se deberá tener especial precaución, son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, antecedentes de hipertensión arterial, pacientes de edad avanzada, pacientes tratados con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo en la fase pre o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores (ver "CONTRAINDICACIONES"). En estos pacientes las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, por lo cual 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.

Por lo tanto, se recomienda controlar la función renal cuando se administre Diclofenaco en tales casos. La interrupción del tratamiento, suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

#### ***Porfiria***

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

#### ***Uso en pacientes de edad avanzada***

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales. Además, Diclofenaco puede causar retención de líquidos, pudiendo producir



complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Se recomienda utilizar en estos pacientes la dosis menor efectiva.

## **Betametasona**

### **Generales**

Como las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen de la dosis y de la duración del tratamiento, se debe evaluar para cada paciente el riesgo / beneficio en cuanto a la dosis y duración del mismo.

### **Infecciones e infestaciones y efecto antiinflamatorio / inmunosupresor**

Los corticosteroides pueden exacerbar las micosis sistémicas por lo que no se deben utilizar en presencia de estas infecciones a menos que sean estrictamente necesarios.

Los corticosteroides pueden enmascarar los signos de infección, y su uso puede aumentar la susceptibilidad a nuevas infecciones o reactivar infecciones latentes. Cuando se utilizan corticosteroides se puede producir una disminución de la capacidad de localización de la infección, agravando el cuadro clínico.

Se debe evitar el uso de **Dioxaflex B12** en pacientes con tuberculosis activa.

### **Efectos endócrinos y metabólicos**

Los corticosteroides se deben usar con precaución en los pacientes diabéticos dado que aumentan los niveles de glucosa, pudiendo ser necesaria la modificación de la dosis de insulina y de otros medicamentos hipoglucemiantes.

El uso de dosis medias y elevadas de corticosteroides puede provocar elevación de la presión sanguínea, retención de sodio y líquidos, y aumento en la excreción de potasio. Con el uso prolongado, puede ser necesario el uso de suplementos de potasio y la restricción de sal en la dieta.

Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio y la resorción ósea, entre otras acciones, pudiendo causar osteoporosis a cualquier edad o agravar una osteoporosis pre-existente. Se debe tener precaución especial con los pacientes con mayor riesgo de osteoporosis (especialmente en mujeres post-menopáusicas) antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides.

### **Reacciones psiquiátricas**

Se pueden producir trastornos psíquicos con el tratamiento con corticosteroides, los cuales también pueden agravar la inestabilidad emocional, los cambios agudos de humor y afectivos, la depresión, la euforia, la agitación o las tendencias psicóticas pre-existentes.

Se debe informar a los pacientes y/o a los cuidadores de que se pueden producir reacciones adversas psiquiátricas potencialmente graves con los corticosteroides sistémicos (ver "REACCIONES ADVERSAS") Los síntomas suelen aparecer a los pocos días o semanas de haber comenzado el tratamiento. Los riesgos pueden ser mayores con dosis altas / exposición sistémica, aunque la dosis no permite predecir la aparición, el tipo, la gravedad o la duración de las reacciones. La mayoría de las reacciones remiten después de la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento, aunque puede ser necesario un tratamiento específico.

Se debe tener especial cuidado al considerar el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con antecedentes actuales o previos de trastornos afectivos graves, en sí mismos o en sus familiares de primer grado. Estos incluirían depresión, enfermedad maníaco - depresiva y psicosis previa inducida por corticosteroides.

### **Oftalmológicas**

El uso prolongado del corticosteroide puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), glaucoma con posible daño de los nervios ópticos, y además puede aumentar la posibilidad de infecciones oculares secundarias debidas a bacterias, hongos o virus. Si bien no se recomienda el tratamiento prolongado con **Dioxaflex B12**, si la duración

del tratamiento se prolongara más de seis semanas, se recomienda realizar evaluaciones oftalmológicas periódicas y de la presión intraocular.

Se recomienda precaución al administrar corticosteroides a los pacientes con herpes simple ocular debido al riesgo de una posible perforación corneal.

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico de corticosteroides. Si el paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas.

#### **Otras advertencias**

Se debe administrar con precaución en pacientes con hipotiroidismo y en aquellos con cirrosis hepática, ya que el efecto del corticosteroide puede verse potenciado.

Asimismo, se debe administrar con precaución en pacientes con: colitis ulcerosa inespecífica puesto que puede existir riesgo de perforación, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera gastrointestinal activa o latente, esofagitis erosiva, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión y miastenia *gravis*.

#### **Uso en deportistas**

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene glucocorticoides que pueden producir un resultado positivo en la prueba de control de *doping*.

#### **Pruebas de laboratorio**

Los corticosteroides pueden suprimir las reacciones a las pruebas cutáneas.

Los corticoides pueden afectar el test de nitroblue - tetrazolio para la detección de infecciones bacterianas provocando resultados falsos negativos.

#### **Cianocobalamina o Vitamina B12**

Durante el tratamiento inicial con Cianocobalamina (las primeras 48 horas) se han descrito arritmias cardíacas secundarias a hipopotasemia potencialmente graves.

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

En pacientes predispuestos, la administración de Vitamina B12 puede precipitar una crisis gotosa.

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

La administración de Vitamina B12 puede enmascarar los síntomas de la policitemia vera.

Asimismo, puede agravar la ambliopía tabáquica o la atrofia hereditaria del nervio óptico.

#### **Interacciones medicamentosas**

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

**Corticosteroides:** la administración concomitante de Diclofenaco y corticosteroides puede aumentar la aparición de reacciones adversas gastrointestinales. El riesgo aumenta si se usan altas dosis o tratamientos prolongados.

**Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios:** se recomienda precaución dado que la administración concomitante con Diclofenaco podría aumentar el riesgo de hemorragia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el Diclofenaco afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de Diclofenaco y anticoagulantes. La administración concomitante de corticosteroides y

10

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
MAR. 11.922

LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APPELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

Página 19 de 153

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

warfarina produce por lo general la inhibición de la respuesta a warfarina, aunque se han dado informes contradictorios. Por lo tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.

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

**Litio:** si se usa concomitantemente, Diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

**Digoxina:** si se usa concomitantemente, Diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina. Además, el uso concomitante con Betametasona puede aumentar el riesgo de arritmias debido a hipopotasemia.

**Metotrexato:** Diclofenaco inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato por lo cual aumenta los niveles séricos del mismo. Se recomienda precaución cuando se administren agentes no esteroideos, incluido Diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.

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

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

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

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

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

**Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia:** el tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.

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

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

**Anfotericina B inyectable y agentes deplecionantes de potasio:** cuando los corticosteroides se administran concomitantemente con agentes que deplecionan el potasio (por ejemplo, anfotericina B, diuréticos) se debe vigilar estrechamente a los pacientes por hipopotasemia aditiva. Se han notificado casos en los que el uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona fue seguido de aumento del tamaño del corazón e insuficiencia cardíaca congestiva.

**Medicamentos antituberculosos:** Las concentraciones séricas de la isoniazida pueden disminuir durante el uso concomitante.

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

**Inductores de enzimas hepáticas (por ejemplo: barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina):** estos fármacos pueden incrementar el metabolismo de los corticosteroides.

**Ketoconazol:** se ha notificado que el ketoconazol disminuye el metabolismo de ciertos corticosteroides hasta en un 60%, lo que resulta en un aumento del riesgo de las reacciones adversas del corticosteroide.

**Inhibidores de CYP3A:** se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo, en cuyo caso se deberá controlar la presencia de reacciones adversas.

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

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

**Misoprostol:** se puede ver potenciada la toxicidad con AINE.

**Pentazocina:** hay estudios en los que se ha registrado la aparición de convulsiones de tipo tónico-clónico con AINE.

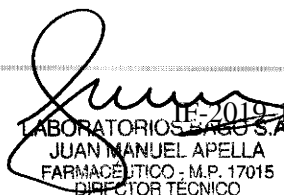
**Anticolinesterasa:** el uso concomitante de agentes anticolinesterásicos y corticosteroides puede producir debilidad grave en los pacientes con miastenia *gravis*. Si es posible, los agentes anticolinesterásicos se deben retirar al menos 24 horas antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides.

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

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

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

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

12  
Bago  
Ética al servicio de la salud

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

**Cloranfenicol:** puede disminuir la respuesta terapéutica de la Vitamina B12.

**Anticonceptivos orales:** su uso puede hacer que se reduzcan las concentraciones séricas de la Vitamina B12. Los estrógenos pueden disminuir el metabolismo hepático de ciertos corticosteroides, aumentando así su efecto.

**Interacciones con pruebas de laboratorio:** 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. La Vitamina B12 interfiere con algunas determinaciones de laboratorio en las que se usan métodos colorimétricos pudiéndose obtener resultados erróneos (ejemplo hematología, coagulación, parámetros urinarios); algunas determinaciones que pueden alterarse son: transaminasas, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina en suero y en orina, colesterol, glucosa, tiempo de protrombina, etc. Estas interferencias se deben al intenso color rojo de la Vitamina B12

La absorción de Vitamina B12 a nivel del tracto gastrointestinal puede verse disminuida por antibióticos aminoglucósidos como neomicina, la colchicina, mesalazina y sus sales, antihistamínicos H2 (cimetidina, ranitidina, etc.), anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona, etc.), preparaciones de potasio de liberación sostenida, radiaciones de cobalto en el intestino delgado, suplementos de ácido ascórbico y la ingesta excesiva de alcohol.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y carcinogénesis indican que el Diclofenaco no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas.

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

Se ha demostrado que los corticosteroides son teratogénicos en muchas especies cuando se administran en dosis equivalentes a la dosis humana. Los estudios en animales en los que se han administrado corticosteroides a ratones, ratas y conejos gestantes han dado lugar a una mayor incidencia de paladar hendido en la descendencia.

Los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos o embriocidas). Toxicidad maternal y efectos teratogénicos fueron vistos en ratas y conejos con exposiciones a Hidroxocobalamina equivalente a 0,5, 1 o 2 veces la exposición recomendada en humanos basada en el ABC.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Fertilidad**

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

##### **Embarazo**

##### **Primer y segundo trimestre de la gestación**

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la gestación y/o el desarrollo del embrión - feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un

13

inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Es probable que el riesgo aumente con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre y post-implementación y una mayor letalidad embrionofetal, cuando se les administra inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Además, se ha notificado una mayor incidencia de malformaciones, como malformaciones cardiovasculares, en los animales a los que se les ha administrado un inhibidor de las síntesis de prostaglandinas durante el período de la organogénesis.

Los corticosteroides atraviesan la placenta. Se deben utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

No existen datos suficientes sobre la utilización de Vitamina B12 en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (efectos teratogénicos, embriocidas u otros).

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, **Dioxaflex B12** no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Diclofenaco una mujer que intenta quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

#### *Tercer trimestre de la gestación*

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

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar).
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo - hidramniosis.

Al final del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al neonato a:

- posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, **Dioxaflex B12**, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

#### **Lactancia**

Diclofenaco, Betametasona y la Vitamina B12 pasan a la leche materna, en pequeñas cantidades. Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que pueden ocurrir en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del producto, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

#### **Uso en pacientes de edad avanzada**

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

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias**

La influencia de **Dioxaflex B12** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que experimenten trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con Diclofenaco deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

#### **Pacientes con intolerancia a la lactosa**

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

## REACCIONES ADVERSAS

### Diclofenaco

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

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

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

#### *Alteraciones de la sangre y del sistema linfático*

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

#### *Alteraciones del sistema inmunológico*

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

*Muy raras:* angioedema (inclusive edema facial).

#### *Alteraciones psiquiátricas*

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

#### *Alteraciones del sistema nervioso*

*Frecuentes:* cefalea, mareos.

*Raras:* somnolencia.

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

#### *Alteraciones oculares*

*Muy raras:* alteraciones visuales, visión borrosa, diplopia.

#### *Alteraciones del oído y del laberinto*

*Frecuentes:* vértigo.

*Muy raras:* tinnitus, alteración del oído.

#### *Alteraciones cardíacas*

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

#### *Alteraciones vasculares*

*Muy raras:* hipertensión, vasculitis.

#### *Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas*

*Raras:* asma (inclusive disnea).

*Muy raras:* neumonitis

### **Alteraciones gastrointestinales**

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

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

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

*Frecuencia desconocida:* colitis isquémica.

### **Alteraciones hepato biliares**

*Frecuentes:* aumento de las transaminasas séricas.

*Raras:* hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.

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

### **Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo**

*Frecuentes:* erupción.

*Raras:* urticaria.

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

### **Alteraciones renales y urinarias**

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

### **Alteraciones generales y en el lugar de administración**

*Raras:* edema.

(\*) La frecuencia refleja los datos de tratamientos prolongados a altas dosis (150 mg/día).

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo: infarto de miocardio o accidente cerebro vascular) asociado al uso de Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

### **Betametasona**

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

### **Alteraciones del sistema inmunológico**

Reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad.

### **Alteraciones endocrinas**

Irregularidades menstruales, síndrome cushingoide, falta de respuesta adrenocortical secundaria e hipofisaria (particularmente en períodos de estrés como trauma, cirugía o enfermedad), manifestaciones de diabetes *mellitus* latente y aumento de los requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales en diabéticos.

### **Alteraciones del metabolismo y de la nutrición**

Retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipopotasémica, retención de líquidos.

### **Alteraciones psiquiátricas**

Euforia, cambios del estado de ánimo, depresión, cambios de personalidad, insomnio.

### **Alteraciones del sistema nervioso**

Convulsiones, presión intracraneal elevada con papiledema (pseudotumor cerebral) normalmente tras el tratamiento, cefalea.



**Alteraciones oculares**

Cataratas subcapsular posterior, glaucoma, exoftalmos y visión borrosa con frecuencia no conocida.

**Alteraciones del oído y del laberinto**

Vértigo.

**Alteraciones cardíacas**

Insuficiencia cardíaca congestiva.

**Alteraciones vasculares**

Hipertensión.

**Alteraciones gastrointestinales**

Úlcera gastrointestinal con posible perforación y hemorragia, pancreatitis, distensión abdominal, esofagitis ulcerativa, hipo.

**Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo**

Dermatitis alérgica, edema, piel delgada y frágil, petequias y equimosis, eritema, sudoración aumentada, urticaria, angioedema.

**Alteraciones musculoesqueléticas**

Debilidad muscular, miopatía esteroidea, pérdida de masa muscular, osteoporosis, fracturas por compresión de la columna vertebral, necrosis aséptica de las cabezas del húmero y del fémur, fracturas patológicas de huesos largos, rotura tendinosa, retraso en el crecimiento en la infancia.

**Alteraciones generales y en el lugar de administración**

Alteración de la cicatrización de heridas.

**Exploraciones complementarias**

Tolerancia disminuida a los carbohidratos, balance nitrogenado negativo debido al catabolismo proteico, presión intraocular aumentada, supresión de reacciones a las pruebas cutáneas.

**Vitamina B12**

**Alteraciones de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentemente, reducción del recuento de linfocitos; posible enmascaramiento de los signos de una policitemia vera.

**Alteraciones del sistema inmunológico**

Reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia, opresión en el pecho, angioedema, urticaria, prurito, disnea y erupción cutánea, se han asociado al tratamiento con hidroxocobalamina; las reacciones anafilácticas se han descrito raramente.

**Alteraciones del sistema nervioso**

Inquietud, mareo; con incidencia muy frecuente se puede producir cefalea.

**Trastornos oculares**

Edema, irritación y enrojecimiento de ojos.

**Alteraciones cardíacas**

Raramente, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva posible al principio del tratamiento.

**Alteraciones vasculares**

Muy frecuentemente se puede producir aumento de la presión sanguínea; con frecuencia desconocida, hipervolemia.

**Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas**

Raramente, edema pulmonar.

**Alteraciones gastrointestinales**

Molestias abdominales, diarrea; frecuentemente, náuseas.

**Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: eritema y erupciones (predominantemente acneiformes); fotosensibilidad, prurito, urticaria.

**Alteraciones renales y urinarias**

Muy frecuentemente, coloración rojiza de la orina.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No se conoce un cuadro típico resultado de una sobredosis.

En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, *tinnitus* o convulsiones. En el caso de sobredosis significativa es posible que se produzca fallo renal agudo y daño hepático.

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

Tras la ingestión de una sobredosis potencialmente tóxica, se deberá considerar la administración de carbón activado y la descontaminación gástrica (por ejemplo: vómitos, lavado gástrico) tras la ingestión de una sobredosis que ponga en peligro la vida del paciente.

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

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

**PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 15, 20, 40, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con D12 y el logo Bagó, color rojo, siendo éstas dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 41.061.

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

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

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
de Bagó

LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

18  
**Bagó**  
Ética al servicio de la salud



Ética al servicio de la salud

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

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

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.~~  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.522

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO; M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

19  
  
Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-16264298 COMP PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:35:00 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:35:01 -0300'

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Dioxaflex B12**  
**Diclofenaco Sódico 50 mg**  
**Betametasona 300 mcg**  
**Vitamina B12 5 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



### Este Medicamento es Libre de Gluten.

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

### Contenido de la información para el paciente

1. QUÉ ES DIOXAFLEX B12 Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR DIOXAFLEX B12
3. CÓMO USAR DIOXAFLEX B12
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE DIOXAFLEX B12
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

#### 1. QUÉ ES DIOXAFLEX B12 Y PARA QUÉ SE UTILIZA

**Dioxaflex B12** combina Diclofenaco un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), utilizado para aliviar el dolor y la inflamación junto con Betametasona, un corticoesteroide con acción antiinflamatoria y Cianocobalamina (Vitamina B12), una coenzima de importancia especial en el metabolismo de los nervios con acción antineurítica, que favorece la acción analgésica del Diclofenaco.

**Dioxaflex B12** se utiliza para el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos intensos, que requieran terapia combinada, en especial con compromiso de los nervios:

-afecciones reumáticas articulares y extraarticulares.

-fibromialgia.

-mialgia (dolores musculares), lumbalgia (dolor en la columna lumbar), cialgia (dolor en la parte baja de la espalda, cadera y pierna), cervicalgia o cervicobraquialgia (dolor del cuello o cuello y brazo).

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
M.B. 11.257

LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

Página 29 de 153

1  
LABORATORIOS BAGO S.A. #ANMAT-  
**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

- polirradiculoneuropatías (neuralgia, radiculalgia; estos son dolores provocados por la inflamación o daño de un nervio).
- traumatismos.
- esguinces.

## 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR DIOXAFLEX B12

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

### No use Dioxaflex B12 si:

- es alérgico (hipersensible) al Diclofenaco, Betametasona, Vitamina B12 o a cualquiera de los demás componentes del medicamento, incluyendo el cobalto.
- es alérgico o ha tenido reacciones alérgicas a la aspirina u otros analgésicos (medicamentos para tratar el dolor) o antiinflamatorios similares. Las reacciones alérgicas pueden incluir asma (dificultad para respirar), urticaria (reacción alérgica en la piel con aparición de ronchas y picazón), rinitis aguda (inflamación de la mucosa nasal) o hinchazón de los labios o párpados. Si cree que puede ser alérgico consulte a su médico.
- padece actualmente una úlcera o sangrado del estómago o intestino o ha tenido dos ó más episodios diferentes de ulceración o sangrado comprobados relacionados con tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroides (AINE).
- padece enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa activa.
- padece afectación severa de la función del hígado o riñones.
- presenta alteraciones en la coagulación de la sangre o está tomando medicamentos usados para evitar la formación de coágulos (anticoagulantes o antiagregantes).
- padece o ha padecido insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica (por ejemplo: angina de pecho, infarto cardíaco, obstrucción en los vasos sanguíneos del corazón), problemas en la circulación sanguínea (enfermedad arterial periférica), enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular [ACV], accidente isquémico transitorio [AIT]) y/o ha sido sometido o requiere una cirugía de *by-pass* coronario.
- está cursando el tercer trimestre de su embarazo.
- está en período de lactancia (ver “Lactancia”).
- está actualmente cursando una infección sistémica (bacteriana, viral, micosis sistémica, tuberculosis activa), a menos que se encuentre utilizando el antibiótico o quimioterapéutico adecuado.

### Tenga especial cuidado con Dioxaflex B12 e informe a su médico si:

- tiene o ha tenido inflamación, úlcera, sangrado y/o perforación del esófago, estómago o intestino, pudiéndose manifestar por un dolor abdominal intenso o persistente y/o por heces de color negro o incluso cursar sin síntomas previos de alerta. Consulte a su médico inmediatamente en caso de presentar algunos de estos síntomas. Este riesgo es mayor al usar dosis altas, en los ancianos y en pacientes debilitados. Su médico le puede recomendar en estos casos comenzar el tratamiento con la menor dosis efectiva y asociar un medicamento protector del estómago.
- padece o tiene antecedentes de alguna enfermedad cardiovascular (como insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, infarto cardíaco, accidente cerebrovascular) o presenta factores de riesgo (por ejemplo presión arterial alta, trastornos en la circulación, diabetes, niveles de colesterol elevados, o es fumador). Informe y consulte a su médico, ya que los medicamentos que contienen Diclofenaco como **Dioxaflex B12** se pueden asociar con un aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos (“infarto de miocardio”) o cerebrales (“accidente cerebrovascular”),

especialmente cuando se emplean en dosis altas y en tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendados por su médico. Asimismo este tipo de medicamentos pueden producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o presión arterial elevada. Acuda inmediatamente a su médico si presenta dolor de pecho, dificultad para respirar, debilidad, dificultad para hablar o moverse.

- presenta problemas en la función de los riñones.
- padece asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio.
- está tomando otros medicamentos antiinflamatorios (incluyendo aspirina), anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios, otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo de sangrados como corticoides o medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).
- presenta enfermedad del hígado, o trastornos hemorrágicos u otros trastornos de la sangre incluyendo porfiria hepática (enfermedades metabólicas, generalmente hereditaria).
- padeció o padece tuberculosis.
- padece diabetes.
- padece osteoporosis.
- padece hipotiroidismo.
- padece miastenia *gravis*.
- padece presión arterial elevada.
- padece colitis ulcerosa inespecífica, esofagitis erosiva diverticulitis o le han realizado una cirugía de anastomosis intestinal reciente.
- tiene antecedentes de trastornos afectivos graves, tanto usted como alguno de sus familiares de primer grado. Estos incluirían depresión, enfermedad maníaco - depresiva y/o psicosis.
- padece una infección en el ojo (herpes simple ocular) o glaucoma.
- padece gota (enfermedad por depósitos de cristales de ácido úrico en las articulaciones con dolor e inflamación).
- padece policitemia vera (alteración de la médula ósea caracterizada por un aumento abrupto de los glóbulos rojos).
- padece enfermedad de Leber (o atrofia óptica).

Consulte a su médico si presentara alguna de las situaciones mencionadas.

### **Información importante sobre los componentes de Dioxaflex B12**

Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche). Si conoce que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar **Dioxaflex B12**.

### **Usó de Dioxaflex B12 con otros medicamentos**

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

Ciertos medicamentos pueden interferir con **Dioxaflex B12**, en estos casos puede ser necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de ellos.

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

- otros medicamentos del mismo grupo del Diclofenaco, como la aspirina o el ibuprofeno o cualquier otro AINE.

  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

3  
IF-2019-16455511-APN BGA#ANMAT  
  
Ética al servicio de la salud

- corticoides como por ejemplo, metilprednisona o dexametasona, para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, neoplasias o trasplantes de órganos.
- medicamentos anticoagulantes o antiagregantes de administración oral (para prevenir la formación de coágulos en la sangre). Su médico deberá controlar los parámetros de coagulación cuando empiece o termine el tratamiento con **Dioxaflex B12**.
- medicamentos inhibidores de la recaptación de la serotonina (para tratar algunos tipos de depresión o ansiedad).
- litio (para el tratamiento del trastorno bipolar u otros problemas de salud mental).
- medicamentos para tratar problemas del corazón como amiodarona, digoxina o verapamilo; puede ser necesario que su médico controle los niveles de digoxina en la sangre.
- medicamentos que contienen metotrexato (para tratar una enfermedad denominada artritis reumatoidea y algunos tipos de cáncer).
- medicamentos que contienen ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, ciclofosfamida, mercaptopurina (usados durante los trasplantes de órganos o el tratamiento de algunos tipos de cáncer), 5-fluorouracilo (para el tratamiento de algunos tipos de cáncer), colchicina (tratamiento de la gota).
- medicamentos utilizados para tratar la diabetes (insulina o hipoglucemiantes orales); su médico puede requerir controlar los niveles de glucosa en sangre.
- medicamentos para aumentar la cantidad de orina (diuréticos).
- medicamentos anticonvulsivantes (utilizados para tratar los ataques epilépticos) como el fenobarbital o la fenitoína. Si está tomando fenitoína, su médico puede requerir controlar los niveles de fenitoína en la sangre.
- medicamentos empleados para el tratamiento de la presión arterial elevada como beta-bloqueantes, hidralazina o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).
- medicamentos que contienen un antibiótico llamado trimetoprima (para prevenir y tratar enfermedades del tracto urinario u otras infecciones bacterianas).
- medicamentos que contienen cloranfenicol, quinolonas, ceftriaxona, neomicina (para tratar las infecciones por bacterias), anfotericina B, voriconazol (un medicamento utilizado en el tratamiento de infecciones por hongos), isoniazida, ácido paraaminosalicílico, aminosalicilatos (antibióticos empleados para el tratamiento de la tuberculosis) o penicilamina.
- medicamentos que contienen misoprostol (para tratar las úlceras de estómago).
- medicamentos que contienen colestiramina (para disminuir los niveles de colesterol en sangre).
- pentazocina (analgésico para el tratamiento de dolor).
- anticonceptivos orales.
- medicamentos anticolinesterásicos como rivastigmina, galantamina, donepezilo, neostigmina).

#### Uso de Dioxaflex B12 con alimentos y alcohol

La ingesta de bebidas alcohólicas junto con este medicamento puede aumentar su toxicidad. Los Comprimidos Recubiertos de **Dioxaflex B12** pueden ingerirse indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras.

#### Uso en pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles que el resto de adultos a las lesiones de estómago y duodeno inducidas por AINE. Además, los AINE pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos para reducir la presión arterial. **Dioxaflex B12** debe usarse con precaución y se recomienda utilizar la menor dosis efectiva.

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
M.C. 11.133

IF-2019-16455511-APN BAGA#ANMAT  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud



### **Fertilidad**

Las pacientes que quieren quedar embarazadas deben tener en cuenta que los medicamentos del tipo de Diclofenaco se han asociado a una disminución de la capacidad para concebir. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **Dioxaflex B12** en mujeres que estén intentando quedar embarazadas. En mujeres con dificultades para concebir o que estén siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

### **Embarazo**

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

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

En el tercer trimestre la administración de **Dioxaflex B12** está contraindicada.

### **Lactancia**

No deberá tomar **Dioxaflex B12** si usted está amamantando, o debe suspender la lactancia si su médico considera que el medicamento es estrictamente necesario para usted.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias**

Este medicamento puede producir somnolencia, mareos o cansancio en algunos pacientes. Evitar conducir y/o utilizar máquinas durante el tratamiento con **Dioxaflex B12** si presenta alguno de estos síntomas.

## **3. CÓMO USAR DIOXAFLEX B12**

Siga exactamente la dosis y duración del tratamiento indicadas por su médico incluso si difieren de las descritas en esta información.

Los comprimidos deben ingerirse con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso con agua) indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad de absorción del principio activo.

### **Como posología media se recomienda**

#### **Adultos y niños mayores de 12 años**

*Dosis de ataque:* 1 Comprimido Recubierto, 3 veces por día.

*Dosis de mantenimiento:* 1 Comprimido Recubierto, 2 veces por día.

La dosis máxima no debe superar los 3 Comprimidos Recubiertos por día. La duración máxima recomendada del tratamiento es de 1 semana.

En pacientes de edad avanzada debe procederse con precaución.

#### **Niños menores de 12 años**

**Dioxaflex B12** comprimidos recubiertos no es la forma farmacéutica adecuada para niños menores de 12 años de edad.

### **Si usa más Dioxaflex B12 del que debiera**

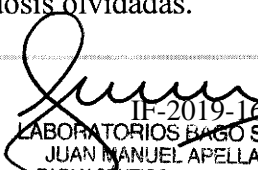
Ante la eventualidad de haber tomado más **Dioxaflex B12** del que debiera o ingesta accidental contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

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

### **Si olvidó tomar Dioxaflex B12**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

  
IF-2019-16455511-APN  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO  
Página 33 de 153

5  
  
Ética al servicio de la salud

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

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Dioxaflex B12** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar **Dioxaflex B12** y consulte a su médico de inmediato si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos serios:

- presenta síntomas de reacciones alérgicas serias como dificultad para respirar o tragar, hinchazón de labios, lengua y garganta o cuerpo en general, disminución de la presión de la arterial, palpitaciones o desmayo. Debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con **Dioxaflex B12** y contactar con su médico o acudir inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano. Estas reacciones se observan en forma rara (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas).
- presenta una erupción en la piel sería con aparición de lesiones de las mucosas de, por ejemplo: la boca, la garganta, la nariz, los ojos y los genitales, ampollas, descamación o sangrado. Debe interrumpir el tratamiento con **Dioxaflex B12** y consultar a su médico inmediatamente. Estas reacciones se observan en forma muy rara (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas).
- presenta signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (por ejemplo: náuseas, vómitos, fatiga, picazón, coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos, erupción en la piel); consulte a su médico dado que el tratamiento debe ser discontinuado por precaución. Estas reacciones se observan en forma rara (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas).

Los efectos adversos que se han notificado en forma frecuente con el uso de Diclofenaco son los siguientes: dolor de cabeza, mareos, vértigo, náuseas, vómitos, diarreas, indigestión o sensación de acidez, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito, alteraciones en los resultados de los análisis de sangre que evalúan el funcionamiento del hígado (aumento de enzimas del hígado), erupción en la piel.

Están descriptos los siguientes efectos adversos con el uso de corticosteroides, principalmente tras el uso prolongado: reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad (alérgicas), irregularidades menstruales, desarrollo del estado cushingoide (cara de luna llena, adiposidad en el tronco), manifestaciones de diabetes *mellitus* latente y aumento de los requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales en diabéticos, edema (hinchazón debida a retención de líquidos), alteraciones en el contenido de electrolitos en la sangre (retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipopotasémica), euforia, cambios del estado de ánimo, depresión, cambios de personalidad, insomnio, convulsiones, aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral) normalmente tras el tratamiento, cefalea (dolor de cabeza), catarata subcapsular posterior, glaucoma (aumento de la presión intraocular), exoftalmos (prominencia anormal de uno o ambos ojos), visión borrosa, vértigo, insuficiencia cardíaca, hipertensión, úlcera gastrointestinal con posible perforación y hemorragia, pancreatitis (inflamación del páncreas), distensión abdominal, esofagitis ulcerativa (inflamación del tejido que recubre la pared interna del esófago), hipo, dermatitis alérgica, edema, piel delgada y frágil, petequias y equimosis (manchas rojas en la piel), eritema (enrojecimiento de la piel), aumento de la sudoración, urticaria, angioedema, debilidad muscular, miopatía esteroidea (dolor muscular), pérdida de masa muscular, osteoporosis (pérdida de calcio en los huesos), fracturas por compresión de la columna vertebral, necrosis aséptica de las cabezas del húmero y del fémur, fracturas patológicas de huesos largos, rotura tendinosa, retraso en el crecimiento en la infancia, alteración de la cicatrización de heridas.

6

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

2019-16455511-APN-AGA#ANMAT  
**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

Los efectos adversos que se han notificado en forma frecuente con el uso de Vitamina B12 son los siguientes:

Muy frecuentemente se puede producir dolor de cabeza, aumento de la presión sanguínea, molestias abdominales, diarrea; náuseas, coloración rojiza de la orina. Frecuentemente reducción del número de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos en la sangre encargado de la defensa frente a infecciones); posible enmascaramiento de los signos de una policitemia vera. Reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia, angioedema (rápida hinchazón de la piel, mucosas y tejidos próximos), urticaria, picazón, sensación de dificultad respiratoria y erupción cutánea (predominantemente acneiformes), enrojecimiento de la piel, fotosensibilidad (sensibilidad a la luz del sol). Inquietud, mareos; con incidencia muy frecuente se puede producir dolor de cabeza. Hinchazón, irritación y enrojecimiento de los ojos.

#### 5. CONSERVACIÓN DE DIOXAFLEX B12

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

No utilice **Dioxaflex B12** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

#### 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

##### Composición de Dioxaflex B12

Los principios activos son: Diclofenaco Sódico, Betametasona y Cianocobalamina (Vitamina B12).

Cada Comprimido Recubierto contiene: Diclofenaco Sódico 50 mg, Betametasona 300 mcg y Cianocobalamina (Vitamina B12) 5 mg. Los demás componentes son: Anhídrido Silícico Coloidal; Carboximetilcelulosa Reticulada, Lactosa, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina c.s.p., Opadry II YS-19-19054 Clear (\*1), Opadry YS-1-19044 Clear (\*2), Opadry II YS-30-18056 White (\*3), Punzó 4R.

(\*1) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

(\*2) Opadry YS-1-19044 Clear está compuesto por Hipromelosa, Triacetina.

(\*3) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

##### Aspecto del producto y contenido del envase

Cada envase contiene 15, 20 y 40 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con D12 y el logo Bagó, color rojo.

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

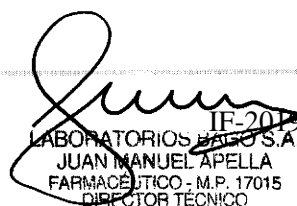
Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar) – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 41.061.

Información para el paciente autorizada por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

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

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.532

  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-16455511-APN-7GA#ANMAT-

  
Ética al servicio de la salud



Ética al servicio de la salud

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

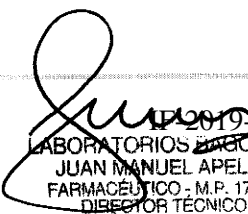
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

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

~~LABORATORIOS BAGO S.A.~~

NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.032

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO; M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

Página 36 de 153



Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-16264298 COMP INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:35:30 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:35:30 -0300'

## PROYECTO DE RÓTULO

**Dioxaflex B12**  
**Diclofenaco Sódico 75 mg**  
**Betametasona 2 mg**  
**Vitamina B12 10 mg**  
**Inyectable**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA

### FÓRMULA

Cada ampolla contiene: Diclofenaco Sódico 75 mg, Betametasona (como Betametasona Fosfato Disódico) 2 mg, Hidroxocobalamina (como Hidroxocobalamina Sulfato) (Vitamina B12) 10 mg. Excipientes: Alcohol Bencílico; Propilenglicol; Bisulfito / Metabisulfito de Sodio; Agua para Inyectables c.s.p. 3 ml.

Contenido: envase conteniendo 3 ampollas.

Posología: según prescripción médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 41.061.



Ética al servicio de la salud

### LABORATORIOS BAGÓ S.A.

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

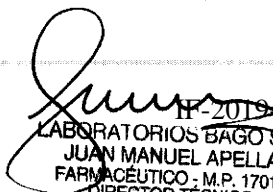
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)

Lote Nro.:


Fecha de Vencimiento:

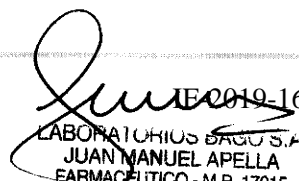
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
R.M. 17015

  
H-2019-16455511-APN-17GA#ANMAT  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO: M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO  
Página 7 de 153

1  
  
Ética al servicio de la salud

**NOTA:** Los envases conteniendo 6 y 10 ampollas, llevarán el mismo texto.

  
**LABORATORIOS BAGO S.A.**  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
M.A. 11.002

  
E-2019-1645511-APN/DGA#ANMAT  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO  
Página 8 de 153

2  
  
**Bagó**  
Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-16264298 INY ROT SEC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:35:52 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:35:53 -0300'



## PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

**Dioxaflex B12**  
**Diclofenaco Sódico 75 mg**  
**Betametasona 2 mg**  
**Vitamina B12 10 mg**  
**Inyectable**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA

### FÓRMULA

Cada ampolla contiene: Diclofenaco Sódico 75 mg, Betametasona (como Betametasona Fosfato Disódico) 2 mg, Hidroxocobalamina (como Hidroxocobalamina Sulfato) (Vitamina B12) 10 mg. Excipientes: Alcohol Bencílico; Propilenglicol; Bisulfito / Metabisulfito de Sodio; Agua para Inyectables c.s.p. 3 ml.

Contenido: envase conteniendo 100 ampollas.

Posología: según prescripción médica.

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 41.061.

 **Bagó**

*Ética al servicio de la salud*

### LABORATORIOS BAGÓ S.A.

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


Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

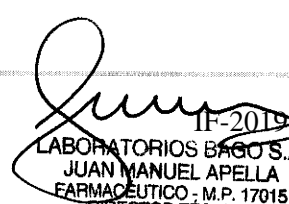
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

  
**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.5.22

  
IF-2019-16455511-APN-BGA#ANMAT  
**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

Página 9 de 153

1  
  
*Ética al servicio de la salud*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-16264298 INY ROT SEC UHE

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:36:16 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:36:16 -0300'

## PROYECTO DE PROSPECTO

**Dioxaflex B12**  
**Diclofenaco Sódico 75 mg**  
**Betametasona 2 mg**  
**Vitamina B12 10 mg**  
**Inyectable**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA

### FÓRMULA

Cada ampolla contiene: Diclofenaco Sódico 75 mg, Betametasona (como Betametasona Fosfato Disódico) 2 mg, Hidroxocobalamina (como Hidroxocobalamina Sulfato) (Vitamina B12) 10 mg. Excipientes: Alcohol Bencílico; Propilenglicol; Bisulfito / Metabisulfito de Sodio; Agua para Inyectables c.s.p. 3 ml.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

*Analgésico, antiinflamatorio, antineurítico.* Código ATC M01BX.

### INDICACIONES

Procesos inflamatorios y dolorosos intensos, que requieran terapia combinada inicial inyectable, en especial con componente neurítico:

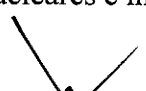
- afecciones reumáticas articulares y extrarticulares.
- fibromialgia.
- mialgia, lumbalgia, cialgias, cervicalgia o cervicobraquialgia.
- polirradiculoneuropatías (neuralgia, radiculalgia).
- traumatismos.
- esguinces.

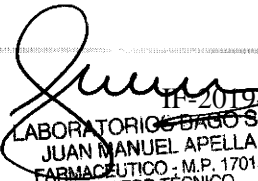
### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

#### Acción farmacológica

**Dioxaflex B12** es una combinación de Diclofenaco, Vitamina B12 y el glucocorticoide Betametasona.

**Diclofenaco:** mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas produce efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido fenilacético. El mecanismo de acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, Diclofenaco inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Diclofenaco en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y del ácido 5-hidroxicicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. Diclofenaco impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

  
**LABORATORIOS BAGO S.A.**  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
MA. 11.922

  
IP-2019-1645511-APN/CGA/ANMAT  
**LABORATORIOS BAGO S.A.**  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 1701F  
DIRECTOR TÉCNICO

Página 37 de 153

1  
  
**Bago**  
Ética al servicio de la salud

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

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

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

*Juan Manuel Apella*  
**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

Página 38 de 153

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.

En las afecciones reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de Diclofenaco proporcionan una respuesta clínica caracterizada por una marcada mejoría de los signos y síntomas, tales como dolor en reposo, dolor en movimiento, rigidez matinal, tumefacción de las articulaciones, así como por una mejora de la capacidad funcional.

En las inflamaciones postraumáticas, Diclofenaco alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático.

Diclofenaco proporciona un marcado efecto analgésico en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves.

**Betametasona:** es un glucocorticoide con pronunciada actividad antiinflamatoria. Su acción antiinflamatoria se logra por diversos mecanismos: inhibición de la acumulación de células inflamatorias (macrófagos, leucocitos, etc.) en los sitios de inflamación e inhibición de la fagocitosis, liberación de enzimas lisosomales y síntesis, o liberación, de diversos mediadores químicos de la inflamación como factores vasoactivos y quimiotácticos. Su efecto metabólico y de retención sódica es menor que el de la hidrocortisona.

**Hidroxicobalamina o Vitamina B12:** actúa como coenzima en varias funciones metabólicas, incluyendo el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono y en la síntesis de proteínas. Es necesaria en el crecimiento, replicación celular normal, el metabolismo de algunos aminoácidos, la síntesis de mielina y la integridad del sistema nervioso y el mantenimiento de la eritropoyesis normal. A dosis elevadas (farmacológicas), la experimentación clínica ha demostrado un marcado efecto antineurítico.

#### **Farmacocinética**

**Diclofenaco:** las concentraciones plasmáticas máximas de Diclofenaco 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 inyección intramuscular es casi el doble de la que se obtiene por vía oral con dosis idénticas.

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

Diclofenaco pasa al líquido sinovial, obteniéndose las concentraciones máximas a las 2 - 4 horas de haberse alcanzado los valores plasmáticos máximos. La vida media aparente de eliminación a partir del líquido sinovial es de 3 - 6 horas. Dos horas después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, la concentración del principio activo es más elevada en el líquido sinovial que en plasma y se mantiene más alta durante 12 horas.

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

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

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.822

IF-2019-16455511-APN/CG/ANMAT  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

2  
**Bago**  
Ética al servicio de la salud

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

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

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

**Betametasona:** luego de la administración intramuscular de Betametasona Fosfato Disódico, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen en aproximadamente 60 minutos. Por vía parenteral, el comienzo de acción se efectiviza en su pico máximo, luego de 1-3 horas de la inyección. Los glucocorticoides varían en el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas. Betametasona se une ampliamente a la globulina fijadora del corticosteroide y a la albúmina, y sólo el 5-10% queda libre y por tanto biológicamente activo. Ya que sólo la fracción libre es farmacológicamente activa, los pacientes con concentraciones bajas de albúmina sérica pueden ser más susceptibles a los efectos de los glucocorticoides que los pacientes con concentraciones normales de albúmina. Los glucocorticoides atraviesan la placenta y pueden alcanzar la leche materna.

Los glucocorticoides farmacológicamente activos se metabolizan en muchos tejidos, aunque principalmente en el hígado, a compuestos biológicamente inactivos. Los metabolitos inactivos se excretan principalmente por los riñones conjugados con ácido glucurónico o con sulfato, pero también como metabolitos no conjugados. También se excretan con la orina pequeñas cantidades del medicamento no metabolizado. La excreción biliar y fecal carece de importancia. Los ésteres de Betametasona sufren hidrólisis a nivel tisular en el punto de inyección. La vida media plasmática es de aproximadamente 5 horas y su vida media biológica de 36 a 54 horas.

**Hidroxocobalamina o Vitamina B12:** cuando se administra por vía intramuscular, la Hidroxocobalamina se absorbe en forma completa, obteniéndose los niveles plasmáticos máximos aproximadamente 1 hora después de su administración. Una vez en la circulación sistémica, la Hidroxocobalamina se une a proteínas transportadoras específicas, las transcobalaminas. Se han determinado tres transcobalaminas (transcobalaminas I, II y III). La Hidroxocobalamina fija a la transcobalamina abandona rápidamente el plasma y se distribuye con preferencia en las células del parénquima hepático. El hígado es el mayor órgano de almacenamiento de la Hidroxocobalamina. Se distribuye en la placenta y en la leche materna. La bilis es la principal vía de excreción de la Hidroxocobalamina. Las dos terceras partes de la Hidroxocobalamina se excretan por vía biliar y se reabsorben luego por la mucosa ileal, formándose de este modo un ciclo enterohepático. El resto es eliminado por la materia fecal, pudiendo aumentar la cantidad de Hidroxocobalamina en las mismas por la descamación de las células epiteliales del tubo digestivo y también por la síntesis efectuada por las bacterias presentes en el colon. En condiciones normales, la excreción de la Hidroxocobalamina por la

orina es muy escasa. Al aumentar progresivamente las dosis administradas, la filtración glomerular se torna cada vez más importante.

#### **Poblaciones especiales**

##### ***Insuficiencia renal***

En pacientes con trastornos renales, no se ha observado acumulación del principio activo inalterado, a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica usual. Con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos hidroxilados son unas cuatro veces más elevados que en sujetos sanos. Sin embargo, los metabolitos se excretan finalmente a través de la bilis.

##### ***Insuficiencia hepática severa o hipotiroidismo***

El metabolismo de Betametasona se prolonga, lo que refuerza su acción.

##### ***Hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia***

Pueden provocar concentraciones elevadas de Betametasona libre.

##### ***Otros***

La respuesta terapéutica a Vitamina B12 puede verse disminuida en situaciones tales como uremia, infecciones, déficit de hierro o ácido fólico.

#### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente.

##### **Como posología media de orientación se aconseja**

##### ***Adultos y niños mayores de 12 años***

1 a 2 ampollas por día sólo por vía intramuscular profunda.

La duración del tratamiento depende de la respuesta del paciente y del criterio del médico tratante. No se aconseja la administración por un período mayor de 3 días. Si es necesario, el tratamiento deberá continuarse por vía oral.

Debe señalarse que la corticoterapia prolongada más allá de las dos semanas de duración tiene el riesgo de provocar insuficiencia corticosuprarrenal por inhibición de la liberación de ACTH, lo que produce atrofia de las glándulas suprarrenales. En caso de tratamientos prolongados la disminución de la posología debe ser progresiva con el fin de evitar la aparición del cuadro antes mencionado.

##### **Modo de aplicación**

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

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


##### **Poblaciones especiales**

##### ***Pacientes de edad avanzada***

La farmacocinética de Diclofenaco no se altera en los pacientes de edad avanzada, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración.

Sin embargo, al igual que con cualquier antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con Diclofenaco deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a presentar reacciones adversas, y que tienen más probabilidad de

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.550

IF-2019-16455511-APN  
  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL ABELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015 de 153  
DIRECTOR TÉCNICO

4  
  
Ética al servicio de la salud

presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. Por lo tanto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes.

#### ***Pacientes con factores de riesgo cardiovasculares***

Los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular sólo deben tratarse con Diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis de  $\leq 100$  mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### ***Insuficiencia renal***

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (ver "CONTRAINDICACIONES"). No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo tanto si bien no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis, se recomienda precaución al administrar Diclofenaco en estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### ***Insuficiencia hepática***

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "CONTRAINDICACIONES"). No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, por lo tanto si bien no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis se recomienda precaución al administrar Diclofenaco en estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### ***Población pediátrica***

**Dioxaflex B12** inyectable no está destinado para administración en niños menores de 12 años de edad.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a alguno de los principios activos, al cobalto o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de ataques de asma, urticaria o rinitis aguda desencadenada por la administración de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) haya desencadenado.
- Úlceras, hemorragia o perforación gastrointestinal activa.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos ó más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa activa.
- Insuficiencia hepática y/o renal severa.
- Desórdenes de la coagulación (alteraciones de la hemostasia o pacientes anticoagulados).
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Tercer trimestre de embarazo.
- Período de lactancia (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").
- Infecciones sistémicas (bacterianas, virales, micosis sistémica, tuberculosis activa), excepto si se ha establecido un tratamiento antiinfeccioso adecuado.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Diclofenaco**

##### ***Generales***

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

No se debe administrar concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo los inhibidores

5

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

IF-2019-16455511-APN-  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud



selectivos de la ciclooxygenasa-2 (coxib) debido a la falta de evidencia de efectos sinérgicos y a los efectos adversos potenciales aditivos.

Se debe tener precaución en los pacientes de edad avanzada debido a sus condiciones médicas; especialmente en los pacientes de edad avanzada frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la menor dosis efectiva.

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

#### ***Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE***

Durante el tratamiento con AINE, entre los que se encuentra el Diclofenaco, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo es mayor en los pacientes de edad avanzada.

Al igual que los demás AINE, se debe tener precaución cuando se administre Diclofenaco en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. Se recomienda una estrecha vigilancia médica de estos pacientes. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver "CONTRAINDICACIONES"). En los pacientes de edad avanzada aumenta la frecuencia de reacciones adversas, en especial hemorragias gastrointestinales y perforación, que pueden terminar en muerte. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis efectiva. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (por ejemplo: misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo de eventos adversos gastrointestinales (ver "Interacciones medicamentosas").

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

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

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Diclofenaco el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver "REACCIONES ADVERSAS").

#### ***Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares***

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

Datos procedentes de ensayos clínicos y datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo: infarto de

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO  
Página 43 de 153

6  
Bago  
Ética al servicio de la salud

miocardio o accidente cerebrovascular) asociado al uso de Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

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

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

#### ***Efectos hematológicos***

El tratamiento con Diclofenaco sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Pero si se administra Diclofenaco durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINE, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros AINE, Diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

#### ***Riesgos de reacciones cutáneas graves***

Se han descrito reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor a un caso cada 10000 pacientes en asociación con la utilización de AINE (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento; la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Diclofenaco ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.


#### ***Reacciones anafilactoides***


Al igual que con otros AINE, con Diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento o a los componentes del producto.

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

#### ***Efectos respiratorios (asma pre-existente)***

Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINE, incluso broncoespasmo, el Diclofenaco no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma pre-existente. Asimismo, en pacientes con rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidos a síntomas similares a la rinitis alérgica), son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por AINE como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésico / asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por lo tanto, se recomienda precaución especial en estos pacientes. Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

  
LABORATORIOS BAGO S.A. 6455511-APN / GA / ANMAT  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

7  
  
Ética al servicio de la salud

### ***Riesgo de reacciones hepáticas***

Pueden presentarse elevación de las enzimas hepáticas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.

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

Durante el tratamiento prolongado con Diclofenaco deberá controlarse la función hepática como medida de precaución.

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

### ***Efectos renales***

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

En estos pacientes las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, por lo cual 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.

Por lo tanto, se recomienda controlar la función renal cuando se administre Diclofenaco en tales casos. La interrupción del tratamiento, suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

### ***Porfiria***

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

### ***Uso en pacientes de edad avanzada***

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales. Además, Diclofenaco puede causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Se recomienda utilizar en estos pacientes la dosis menor efectiva.

### ***Betametasona***

#### ***Generales***

Como las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen de la dosis y de la duración del tratamiento, se debe evaluar para cada paciente el riesgo / beneficio en cuanto a la dosis y duración del mismo.

### ***Infecciones e infestaciones y efecto antiinflamatorio / inmunosupresor***

Los corticosteroides pueden exacerbar las micosis sistémicas por lo que no se deben utilizar en presencia de estas infecciones a menos que sean estrictamente necesarios.

Los corticosteroides pueden enmascarar los signos de infección, y su uso puede aumentar la susceptibilidad a nuevas infecciones o reactivar infecciones latentes. Cuando se utilizan corticosteroides se puede producir una disminución de la capacidad de localización de la infección, agravando el cuadro clínico.

Se debe evitar el uso de **Dioxaflex B12** en pacientes con tuberculosis activa.

#### ***Efectos endocrinos y metabólicos***

Los corticosteroides se deben usar con precaución en los pacientes diabéticos dado que aumentan los niveles de glucosa, pudiendo ser necesaria la modificación de la dosis de insulina y de otros medicamentos hipoglucemiantes.

El uso de dosis medias y elevadas de corticosteroides puede provocar elevación de la presión sanguínea, retención de sodio y líquidos, y aumento en la excreción de potasio. Con el uso prolongado, puede ser necesario el uso de suplementos de potasio y la restricción de sal en la dieta.

Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio y la resorción ósea, entre otras acciones, pudiendo causar osteoporosis a cualquier edad o agravar una osteoporosis pre-existente. Se debe tener precaución especial con los pacientes con mayor riesgo de osteoporosis (especialmente en mujeres post-menopáusicas) antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides.

#### ***Reacciones psiquiátricas***

Se pueden producir trastornos psíquicos con el tratamiento con corticosteroides, los cuales también pueden agravar la inestabilidad emocional, los cambios agudos de humor y afectivos, la depresión, la euforia, la agitación o las tendencias psicóticas pre-existentes.

Se debe informar a los pacientes y/o a los cuidadores de que se pueden producir reacciones adversas psiquiátricas potencialmente graves con los corticosteroides sistémicos (ver "REACCIONES ADVERSAS") Los síntomas suelen aparecer a los pocos días o semanas de haber comenzado el tratamiento. Los riesgos pueden ser mayores con dosis altas / exposición sistémica, aunque la dosis no permite predecir la aparición, el tipo, la gravedad o la duración de las reacciones. La mayoría de las reacciones remiten después de la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento, aunque puede ser necesario un tratamiento específico.

Se debe tener especial cuidado al considerar el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con antecedentes actuales o previos de trastornos afectivos graves, en sí mismos o en sus familiares de primer grado. Estos incluirían depresión, enfermedad maníaco - depresiva y psicosis previa inducida por corticosteroides.

#### ***Oftalmológicas***


El uso prolongado del corticosteroide puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), glaucoma con posible daño de los nervios ópticos, y además puede aumentar la posibilidad de infecciones oculares secundarias debidas a bacterias, hongos o virus. Si bien no se recomienda el tratamiento prolongado con **Dioxaflex B12**, si la duración del tratamiento se prolongara más de seis semanas, se recomienda realizar evaluaciones oftalmológicas periódicas y de la presión intraocular.

Se recomienda precaución al administrar corticosteroides a los pacientes con herpes simple ocular debido al riesgo de una posible perforación corneal.

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico de corticosteroides. Si el paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas.

#### ***Otras advertencias***

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
de Bago

IF-2019-16455511-APN  
  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICA de Bago 153  
DIRECTOR TÉCNICO

9  
  
Ética al servicio de la salud

Se debe administrar con precaución en pacientes con hipotiroidismo y en aquellos con cirrosis hepática, ya que el efecto del corticosteroide puede verse potenciado.

Asimismo, se debe administrar con precaución en pacientes con: colitis ulcerosa inespecífica puesto que puede existir riesgo de perforación, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera gastrointestinal activa o latente, esofagitis erosiva, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión y miastenia *gravis*.

#### **Uso en deportistas**

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene glucocorticoides que pueden producir un resultado positivo en la prueba de control de *doping*.

#### **Pruebas de laboratorio**

Los corticosteroides pueden suprimir las reacciones a las pruebas cutáneas.

Los corticoides pueden afectar el test de nitroblue - tetrazolio para la detección de infecciones bacterianas provocando resultados falsos negativos.

#### **Hidroxocobalamina o Vitamina B12**

Durante el tratamiento inicial con cianocobalamina (las primeras 48 horas) se han descrito arritmias cardíacas secundarias a hipopotasemia potencialmente graves.

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

En pacientes predispuestos, la administración de Vitamina B12 puede precipitar una crisis gotosa.

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

La administración de Vitamina B12 puede enmascarar los síntomas de la policitemia vera.

Asimismo, puede agravar la ambliopía tabáquica o la atrofia hereditaria del nervio óptico.

#### **Interacciones medicamentosas**

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

**Corticosteroides:** la administración concomitante de Diclofenaco y corticosteroides puede aumentar la aparición de reacciones adversas gastrointestinales. El riesgo aumenta si se usan altas dosis o tratamientos prolongados.

**Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios:** se recomienda precaución dado que la administración concomitante con Diclofenaco podría aumentar el riesgo de hemorragia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el Diclofenaco afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de Diclofenaco y anticoagulantes. La administración concomitante de corticosteroides y warfarina produce por lo general la inhibición de la respuesta a warfarina, aunque se han dado informes contradictorios. Por lo tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.

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

**Litio:** si se usa concomitantemente, Diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

**Digoxina:** si se usa concomitantemente, Diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina. Además, el uso concomitante con Betametasona puede aumentar el riesgo de arritmias debido a hipopotasemia.

**Metotrexato:** Diclofenaco inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato por lo cual aumenta los niveles séricos del mismo. Se recomienda precaución cuando se administren agentes no esteroideos, incluido Diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.

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

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

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

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

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

**Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia:** el tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.

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

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

**Anfotericina B inyectable y agentes deplecionantes de potasio:** cuando los corticosteroides se administran concomitantemente con agentes que deplecionan el potasio (por ejemplo, anfotericina B, diuréticos) se debe vigilar estrechamente a los pacientes por hipopotasemia

aditiva. Se han notificado casos en los que el uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona fue seguido de aumento del tamaño del corazón e insuficiencia cardíaca congestiva.

**Medicamentos antituberculosos:** las concentraciones séricas de la isoniazida pueden disminuir durante el uso concomitante.

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

**Inductores de enzimas hepáticas (por ejemplo: barbitúricos, fenitoína, carbamacepina, rifampicina):** estos fármacos pueden incrementar el metabolismo de los corticosteroides.

**Ketoconazol:** se ha notificado que el ketoconazol disminuye el metabolismo de ciertos corticosteroides hasta en un 60%, lo que resulta en un aumento del riesgo de las reacciones adversas del corticosteroide.

**Inhibidores de CYP3A:** se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo, en cuyo caso se deberá controlar la presencia de reacciones adversas.

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

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

**Misoprostol:** se puede ver potenciada la toxicidad con AINE.

**Pentazocina:** Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de convulsiones de tipo tónico-clónico con AINE.

**Anticolinesterasa:** el uso concomitante de agentes anticolinesterásicos y corticosteroides puede producir debilidad grave en los pacientes con miastenia *gravis*. Si es posible, los agentes anticolinesterásicos se deben retirar al menos 24 horas antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides.

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

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

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

**Cloranfenicol:** puede disminuir la respuesta terapéutica de la Vitamina B12.

**Anticonceptivos orales:** su uso puede hacer que se reduzcan las concentraciones séricas de la Vitamina B12. Los estrógenos pueden disminuir el metabolismo hepático de ciertos corticosteroides, aumentando así su efecto.

**Interacciones con pruebas de laboratorio:** todo fármaco inhibidor de la prostaglandín sintetasa 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. La Vitamina B12 interfiere con algunas determinaciones de laboratorio en las que se usan métodos colorimétricos pudiéndose obtener resultados erróneos (ejemplo hematología, coagulación, parámetros urinarios); algunas determinaciones que pueden alterarse son: transaminasas, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina en suero y en orina, colesterol, glucosa, tiempo de protrombina, etc. Estas interferencias se deben al intenso color rojo de la Vitamina B12

#### **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y carcinogénesis indican que el Diclofenaco no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas.

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

Se ha demostrado que los corticosteroides son teratogénicos en muchas especies cuando se administran en dosis equivalentes a la dosis humana. Los estudios en animales en los que se han administrado corticosteroides a ratones, ratas y conejos gestantes han dado lugar a una mayor incidencia de paladar hendido en la descendencia.

Los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos o embriocidas). Toxicidad maternal y efectos teratogénicos fueron vistos en ratas y conejos con exposiciones a Hidroxocobalamina equivalente a 0,5, 1 o 2 veces la exposición recomendada en humanos basada en el ABC.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Fertilidad**

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

##### **Embarazo**

##### *Primer y segundo trimestre de la gestación*

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

Los corticosteroides atraviesan la placenta. Se deben utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

No existen datos suficientes sobre la utilización de Vitamina B12 en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (efectos teratogénicos, embriocidas u otros).



Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, **Dioxaflex B12** no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Diclofenaco una mujer que intenta quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

#### *Tercer trimestre de la gestación*

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

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar).

- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo - hidroamniosis.

Al final del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al neonato a:

- posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.

- inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, **Dioxaflex B12**, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo

#### *Lactancia*

Diclofenaco, Betametasona y la Vitamina B12 pasan a la leche materna, en pequeñas cantidades. Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que pueden ocurrir en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del producto, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

#### **Uso en pacientes de edad avanzada**

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

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias**

La influencia de **Dioxaflex B12** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que experimenten trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con Diclofenaco deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Diclofenaco**

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

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

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia, las

14

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
M.A. 11.832

LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

más frecuentes primero. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ), frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Alteraciones de la sangre y del sistema linfático**

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

**Alteraciones del sistema inmunológico**

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

*Muy raras:* angioedema (inclusive edema facial).

**Alteraciones psiquiátricas**

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

**Alteraciones del sistema nervioso**

*Frecuentes:* cefalea, mareos.

*Raras:* somnolencia.

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

**Alteraciones oculares**

*Muy raras:* alteraciones visuales, visión borrosa, diplopia.

**Alteraciones del oído y del laberinto**

*Frecuentes:* vértigo.

*Muy raras:* tinnitus, alteración del oído.

**Alteraciones cardíacas**

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

**Alteraciones vasculares**

*Muy raras:* hipertensión, vasculitis.

**Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas**

*Raras:* asma (inclusive disnea).

*Muy raras:* neumonitis.

**Alteraciones gastrointestinales**

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

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

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

*Frecuencia desconocida:* colitis isquémica.

**Alteraciones hepato biliares**

*Frecuentes:* aumento de las transaminasas séricas.

*Raras:* hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.

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

**Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo**

*Frecuentes:* erupción.

*Raras:* urticaria.

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

**Alteraciones renales y urinarias**

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

**Alteraciones generales y en el lugar de administración**

*Raras:* edema.

(\*) La frecuencia refleja los datos de tratamientos prolongados a altas dosis (150 mg/día).

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebro vascular) asociado al uso de Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

**Betametasona**

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

**Alteraciones del sistema inmunológico**

Reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad.

**Alteraciones endocrinas**

Irregularidades menstruales, síndrome cushingoide, falta de respuesta adrenocortical secundaria e hipofisaria (particularmente en períodos de estrés como trauma, cirugía o enfermedad), manifestaciones de diabetes *mellitus* latente y aumento de los requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales en diabéticos.

**Alteraciones del metabolismo y de la nutrición**

Retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipopotasémica, retención de líquidos.

**Alteraciones psiquiátricas**

Euforia, cambios del estado de ánimo, depresión, cambios de personalidad, insomnio.

**Alteraciones del sistema nervioso**

Convulsiones, presión intracraneal elevada con papiledema (pseudotumor cerebral) normalmente tras el tratamiento, cefalea.

**Alteraciones oculares**

Cataratas subcapsular posterior, glaucoma, exoftalmos y visión borrosa con frecuencia no conocida.

**Alteraciones del oído y del laberinto**

Vértigo.

**Alteraciones cardíacas**

Insuficiencia cardíaca congestiva.

**Alteraciones vasculares**

Hipertensión.

**Alteraciones gastrointestinales**

Úlcera gastrointestinal con posible perforación y hemorragia, pancreatitis, distensión abdominal, esofagitis ulcerativa, hipo.

**Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo**

Dermatitis alérgica, edema, piel delgada y frágil, petequias y equimosis, eritema, sudoración aumentada, urticaria, angioedema.

**Alteraciones musculoesqueléticas**

Debilidad muscular, miopatía esteroidea, pérdida de masa muscular, osteoporosis, fracturas por compresión de la columna vertebral, necrosis aséptica de las cabezas del húmero y del fémur, fracturas patológicas de huesos largos, rotura tendinosa, retraso en el crecimiento en la infancia.

***Alteraciones generales y en el lugar de administración***

Alteración de la cicatrización de heridas.

***Exploraciones complementarias***

Tolerancia disminuida a los carbohidratos, balance nitrogenado negativo debido al catabolismo proteico, presión intraocular aumentada, supresión de reacciones a las pruebas cutáneas.

***Vitamina B12***

***Alteraciones de la sangre y del sistema linfático***

Frecuentemente, reducción del recuento de linfocitos; posible enmascaramiento de los signos de una policitemia vera.

***Alteraciones del sistema inmunológico***

Reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia, opresión en el pecho, angioedema, urticaria, prurito, disnea y erupción cutánea, se han asociado al tratamiento con Hidroxocobalamina; las reacciones anafilácticas se han descrito raramente.

***Alteraciones del metabolismo y de la nutrición***

Hipokalemia se ha asociado con la administración parenteral de Hidroxocobalamina en anemia megaloblástica grave.

***Alteraciones del sistema nervioso***

Inquietud, mareo; con incidencia muy frecuente se puede producir cefalea.

***Alteraciones oculares***

Edema, irritación y enrojecimiento de ojos.

***Alteraciones cardíacas***

Raramente, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva posible al principio del tratamiento.

***Alteraciones vasculares***

Pueden producirse sofocos, edema periférico, trombosis vascular periférica; en tratamiento en infusión con Hidroxocobalamina. Muy frecuentemente se puede producir aumento de la presión sanguínea; con frecuencia desconocida, hipervolemia.

***Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas***

Disnea; el alcohol bencílico presente como excipiente se ha asociado con la aparición de un "síndrome de ahogo" fatal en niños prematuros; raramente, edema pulmonar.

***Alteraciones gastrointestinales***

Molestias abdominales, diarrea; frecuentemente, náuseas.

***Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo***

Frecuentes: eritema y erupciones (predominantemente acneiformes); fotosensibilidad, prurito, urticaria.

***Alteraciones renales y urinarias***

Muy frecuentemente, coloración rojiza de la orina.

***Alteraciones generales y en el lugar de administración***

Dolor en el punto de inyección, infrecuentemente con la administración en infusión; frecuentemente, reacción en el sitio de la inyección

***SOBREDOSIFICACIÓN***

No se conoce un cuadro típico resultado de una sobredosis.

En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, *tinnitus* o convulsiones. En el caso de sobredosis significativa es posible que se produzca fallo renal agudo y daño hepático.

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

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

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

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

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

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 41.061.

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

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



**Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

Página 55 de 153

18  
**Bagó**  
Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-16264298 INY PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:36:37 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:36:38 -0300'

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Dioxaflex B12**  
**Diclofenaco Sódico 75 mg**  
**Betametasona 2 mg**  
**Vitamina B12 10 mg**  
**Inyectable**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA

**Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

### Contenido de la información para el paciente

1. QUÉ ES DIOXAFLEX B12 Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR DIOXAFLEX B12
3. CÓMO USAR DIOXAFLEX B12
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE DIOXAFLEX B12
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

### 1. QUÉ ES DIOXAFLEX B12 Y PARA QUÉ SE UTILIZA

**Dioxaflex B12** combina Diclofenaco un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), utilizado para aliviar el dolor y la inflamación junto con Betametasona, un corticoesteroide con acción antiinflamatoria e Hidroxocobalamina (Vitamina B12), una coenzima de importancia especial en el metabolismo de los nervios con acción antineurítica, que favorece la acción analgésica del Diclofenaco.

**Dioxaflex B12** se utiliza para el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos intensos, que requieran terapia combinada inicial inyectable, en especial con compromiso de los nervios:

-afecciones reumáticas articulares y extraarticulares.

-fibromialgia.

-mialgia (dolores musculares), lumbalgia (dolor en la columna lumbar), ciatalgia (dolor en la parte baja de la espalda, cadera y pierna), cervicalgia o cervicobraquialgia (dolor del cuello o cuello y brazo).

-polirradiculoneuropatías (neuralgia, radiculalgia; estos son dolores provocados por la inflamación o daño de un nervio).

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
MA. 11 202

2019-16455511-APN-17GA#ANMAT  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO  
Página 56 de 153

1  
**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

- traumatismos.
- esguinces.

## 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR DIOXAFLEX B12

Es importante que utilice la menor dosis que alivie o controle el dolor. No debe usar este medicamento más tiempo del necesario para controlar sus síntomas.

### No use Dioxaflex B12 si:

- es alérgico (hipersensible) al Diclofenaco, Betametasona, Vitamina B12 o a cualquiera de los demás componentes del medicamento, incluyendo el cobalto.
- es alérgico o ha tenido reacciones alérgicas a la aspirina u otros analgésicos (medicamentos para tratar el dolor) o antiinflamatorios similares. Las reacciones alérgicas pueden incluir asma (dificultad para respirar), urticaria (reacción alérgica en la piel con aparición de ronchas y picazón), rinitis aguda (inflamación de la mucosa nasal) o hinchazón de los labios o párpados. Si cree que puede ser alérgico consulte a su médico.
- padece actualmente una úlcera o sangrado del estómago o intestino o ha tenido dos ó más episodios diferentes de ulceración o sangrado comprobados relacionados con tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- padece enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa activa.
- padece afectación severa de la función del hígado o riñones.
- presenta alteraciones en la coagulación de la sangre o está tomando medicamentos usados para evitar la formación de coágulos (anticoagulantes o antiagregantes).
- padece o ha padecido insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica (por ejemplo, angina de pecho, infarto cardíaco, obstrucción en los vasos sanguíneos del corazón), problemas en la circulación sanguínea (enfermedad arterial periférica), enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular [ACV], accidente isquémico transitorio [AIT]) y/o ha sido sometido o requiere una cirugía de *by-pass* coronario.
- está cursando el tercer trimestre de su embarazo.
- está en período de lactancia (ver "Lactancia").
- está actualmente cursando una infección sistémica (bacteriana, viral, micosis sistémica, tuberculosis activa), a menos que se encuentre utilizando el antibiótico o quimioterapéutico adecuado).

### Tenga especial cuidado con Dioxaflex B12 e informe a su médico si:

- tiene o ha tenido inflamación, úlcera, sangrado y/o perforación del esófago, estómago o intestino, pudiéndose manifestar por un dolor abdominal intenso o persistente y/o por heces de color negro o incluso cursar sin síntomas previos de alerta. Consulte a su médico inmediatamente en caso de presentar algunos de estos síntomas. Este riesgo es mayor al usar dosis altas, en los ancianos y en pacientes debilitados. Su médico le puede recomendar en estos casos comenzar el tratamiento con la menor dosis efectiva y asociar un medicamento protector del estómago.
- padece o tiene antecedentes de alguna enfermedad cardiovascular (como insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, infarto cardíaco, accidente cerebrovascular) o presenta factores de riesgo (por ejemplo presión arterial alta, trastornos en la circulación, diabetes, niveles de colesterol elevados, o es fumador). Informe y consulte a su médico, ya que los medicamentos que contienen Diclofenaco como **Dioxaflex B12** se pueden asociar con un aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos ("infarto de miocardio") o cerebrales ("accidente cerebrovascular"), especialmente cuando se emplean en dosis altas y en tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendados por su médico. Asimismo este tipo de



medicamentos pueden producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o presión arterial elevada. Acuda inmediatamente a su médico si presenta dolor de pecho, dificultad para respirar, debilidad, dificultad para hablar o moverse.

- presenta problemas en la función de los riñones.
- padece asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio.
- está tomando otros medicamentos antiinflamatorios (incluyendo aspirina), anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios, otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo de sangrados como corticoides o medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).
- presenta enfermedad del hígado, o trastornos hemorrágicos u otros trastornos de la sangre incluyendo porfiria hepática (enfermedades metabólicas, generalmente hereditaria).
- padeció o padece tuberculosis.
- padece diabetes.
- padece osteoporosis.
- padece hipotiroidismo.
- padece miastenia *gravis*.
- padece presión arterial elevada.
- padece colitis ulcerosa inespecífica, esofagitis erosiva diverticulitis o le han realizado una cirugía de anastomosis intestinal reciente.
- Tiene antecedentes de trastornos afectivos graves, tanto usted como alguno de sus familiares de primer grado. Estos incluirían depresión, enfermedad maniaco-depresiva y/o psicosis.
- padece una infección en el ojo (herpes simple ocular) o glaucoma.
- padece gota (enfermedad por depósitos de cristales de ácido úrico en las articulaciones con dolor e inflamación).
- padece policitemia vera (alteración de la médula ósea caracterizada por un aumento abrupto de los glóbulos rojos).
- padece enfermedad de Leber (o atrofia óptica).

Consulte a su médico si presentara alguna de las situaciones mencionadas.

#### Uso de Dioxaflex B12 con otros medicamentos

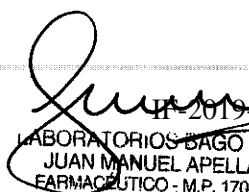
Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta o derivados de hierbas.

Ciertos medicamentos pueden interferir con **Dioxaflex B12**, en estos casos puede ser necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de ellos.

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

- otros medicamentos del mismo grupo del Diclofenaco, como la aspirina o el ibuprofeno o cualquier otro AINE.
- corticoides como por ejemplo, metilprednisona o dexametasona, para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, neoplasias o trasplantes de órganos.
- medicamentos anticoagulantes o antiagregantes de administración oral (para prevenir la formación de coágulos en la sangre). Su médico deberá controlar los parámetros de coagulación cuando empiece o termine el tratamiento con **Dioxaflex B12**.

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

  
IP-2019-1645511-APN-IGA#ANMAT  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO  
Página 58 de 153

3  
  
Ética al servicio de la salud

- medicamentos inhibidores de la recaptación de la serotonina (para tratar algunos tipos de depresión o ansiedad).
- litio (para el tratamiento del trastorno bipolar u otros problemas de salud mental).
- medicamentos para tratar problemas del corazón como amiodarona, digoxina o verapamilo; puede ser necesario que su médico controle los niveles de digoxina en la sangre.
- medicamentos que contienen metotrexato (para tratar una enfermedad denominada artritis reumatoidea y algunos tipos de cáncer).
- medicamentos que contienen ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, ciclofosfamida, mercaptopurina (usados durante los trasplantes de órganos o el tratamiento de algunos tipos de cáncer), 5-fluoruracilo (para el tratamiento de algunos tipos de cáncer), colchicina (tratamiento de la gota).
- medicamentos utilizados para tratar la diabetes (insulina o hipoglucemiantes orales); su médico puede requerir controlar los niveles de glucosa en sangre.
- medicamentos para aumentar la cantidad de orina (diuréticos).
- medicamentos anticonvulsivantes (utilizados para tratar los ataques epilépticos) como el fenobarbital o la fenitoína. Si está tomando fenitoína, su médico puede requerir controlar los niveles de fenitoína en la sangre.
- medicamentos empleados para el tratamiento de la presión arterial elevada como beta-bloqueantes, hidralazina o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).
- medicamentos que contienen un antibiótico llamado trimetroprima (para prevenir y tratar enfermedades del tracto urinario u otras infecciones bacterianas).
- medicamentos que contienen cloranfenicol, quinolonas, ceftriaxona, neomicina (para tratar las infecciones por bacterias), anfotericina B, voriconazol (un medicamento utilizado en el tratamiento de infecciones por hongos), isoniazida, ácido paraaminosalicílico, aminosalicilatos (antibióticos empleados para el tratamiento de la tuberculosis) o penicilamina.
- medicamentos que contienen misoprostol (para tratar las úlceras de estómago).
- medicamentos que contienen colestiramina (para disminuir los niveles de colesterol en sangre).
- pentazocina (analgésico para el tratamiento de dolor).
- anticonceptivos orales.
- medicamentos anticolinesterásicos como rivastigmina, galantamina, donepezilo, neostigmina).

#### **Uso de Dioxaflex B12 con alimentos y alcohol**

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

#### **Uso en pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles que el resto de adultos a las lesiones de estómago y duodeno inducidas por AINE. Además, los AINE pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos para reducir la presión arterial. **Dioxaflex B12** debe usarse con precaución y se recomienda utilizar la menor dosis efectiva.

#### **Fertilidad**

Las pacientes que quieren quedar embarazadas deben tener en cuenta que los medicamentos del tipo de Diclofenaco se han asociado a una disminución de la capacidad para concebir. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **Dioxaflex B12** en mujeres que estén intentando quedar embarazadas. En mujeres con dificultades para concebir o que estén siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
D. E. BAGO

LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

4  
LABORATORIOS BAGO S.A. #ANMAT  
**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

## **Embarazo**

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

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

En el tercer trimestre la administración de **Dioxaflex B12** está contraindicada.

## **Lactancia**

No deberá tomar **Dioxaflex B12** si usted está amamantando, o debe suspender la lactancia si su médico considera que el medicamento es estrictamente necesario para usted.

## **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias**

Este medicamento puede producir somnolencia, mareos o cansancio en algunos pacientes. Evitar conducir y/o utilizar máquinas durante el tratamiento con **Dioxaflex B12** si presenta alguna de estos síntomas.

## **3. CÓMO USAR DIOXAFLEX B12**

Siga exactamente la dosis y duración del tratamiento indicadas por su médico incluso si difieren de las descritas en esta información para el paciente.

### **Como posología media se recomienda**

#### **Adultos y niños mayores de 12 años**

1 a 2 ampollas por día sólo por vía intramuscular profunda.

La duración del tratamiento depende de la respuesta del paciente y del criterio del médico tratante. No se aconseja la administración por un período mayor de 3 días. Si es necesario, el tratamiento deberá continuarse por vía oral.

#### **Población pediátrica**

**Dioxaflex B12** inyectable no está destinado para administración en niños menores de 12 años de edad.

#### **Modo de aplicación**

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

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

#### **Si usa más Dioxaflex B12 del que debiera**

Ante la eventualidad de haberse administrado más **Dioxaflex B12** del que debiera o uso accidental contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

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

#### **Si olvidó aplicarse Dioxaflex B12**

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

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

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Dioxaflex B12** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de usar **Dioxaflex B12** y consulte a su médico de inmediato si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos serios:

- presenta síntomas de reacciones alérgicas serias como dificultad para respirar o tragar, hinchazón de labios, lengua y garganta o cuerpo en general, disminución de la presión de la arterial, palpitaciones o desmayo. Debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con **Dioxaflex B12** y contactar con su médico o acudir inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano. Esta reacción se observa en forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas).
- presenta una erupción en la piel seria con aparición de lesiones de las mucosas de, por ejemplo, la boca, la garganta, la nariz, los ojos y los genitales, ampollas, descamación o sangrado. Debe interrumpir el tratamiento con **Dioxaflex B12** y consultar a su médico inmediatamente. Esta reacción se observa en forma muy rara (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas).
- presenta signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (por ejemplo náuseas, vómitos, fatiga, picazón, coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos, erupción en la piel); consulte a su médico dado que el tratamiento debe ser discontinuado por precaución. Esta reacción se observa en forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas).

Los efectos adversos que se han notificado en forma frecuente con el uso de Diclofenaco son los siguientes: dolor de cabeza, mareos, vértigo, náuseas, vómitos, diarreas, indigestión o sensación de acidez, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito, alteraciones en los resultados de los análisis de sangre que evalúan el funcionamiento del hígado (aumento de enzimas del hígado), erupción en la piel.

Están descriptos los siguientes efectos adversos con el uso de corticosteroides, principalmente tras el uso prolongado: reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad (alérgicas), irregularidades menstruales, desarrollo del estado cushingoide (cara de luna llena, adiposidad en el tronco), manifestaciones de diabetes *mellitus* latente y aumento de los requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales en diabéticos, edema (hinchazón debida a retención de líquidos), alteraciones en el contenido de electrolitos en la sangre (retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipopotasémica), euforia, cambios del estado de ánimo, depresión, cambios de personalidad, insomnio, convulsiones, aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral) normalmente tras el tratamiento, cefalea (dolor de cabeza), catarata subcapsular posterior, glaucoma (aumento de la presión intraocular), exoftalmos (prominencia anormal de uno o ambos ojos), visión borrosa, vértigo, insuficiencia cardíaca, hipertensión, úlcera gastrointestinal con posible perforación y hemorragia, pancreatitis (inflamación del páncreas), distensión abdominal, esofagitis ulcerativa (inflamación del tejido que recubre la pared interna del esófago), hipo, dermatitis alérgica, edema, piel delgada y frágil, petequias y equimosis (manchas rojas en la piel), eritema (enrojecimiento de la piel), aumento de la sudoración, urticaria, angioedema, debilidad muscular, miopatía esteroidea (dolor muscular), pérdida de masa muscular, osteoporosis (pérdida de calcio en los huesos), fracturas por compresión de la columna vertebral, necrosis aséptica de las cabezas del húmero y del fémur, fracturas patológicas de huesos largos, rotura tendinosa, retraso en el crecimiento en la infancia, alteración de la cicatrización de heridas.

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

Página 61 de 153

6  
E-2019-455511-APN-JGA#ANMAT  
**Bago**  
Ética al servicio de la salud



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



Ética al servicio de la salud

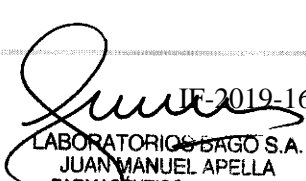
**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

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

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.~~  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
M.D. 11253

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR Técnico

IF-2019-16455511-APN-DGA#ANMAT



Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-16264298 INY INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:37:03 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 16:37:04 -0300'