# Dioxaflex B12

**Betametasona**
**Diclofenac**
**Vitamina B12**

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA.

## Analgésico, Antiinflamatorio, Antineurítico.

**Fórmula:** Cada comprimido recubierto de **Dioxaflex B12** contiene: Cianocobalamina 5 mg, Diclofenac Sódico 50 mg, Betametasona 0,3 mg. Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal, Carboximetilcelulosa Reticulada, Estearato de Magnesio, Lactosa, Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina, Dióxido de Titanio, Punzó 4R, Celulosa Microcristalina c.s.

**Acción Terapéutica:** Analgésico, antiinflamatorio, antineurítico.

**Indicaciones:** Procesos inflamatorios y dolorosos intensos, en especial con componente neurítico. Afecciones reumáticas articulares y extrarticulares. Fibrositis. Mialgias. Lumbalgias. Ciatalgias. Traumatismos. Esguinces.

**Características Farmacológicas/Propiedades.**
**Acción Farmacológica:**
**Dioxaflex B12** contiene como uno de sus principios activos Diclofenac, nombre químico ácido 2-(2,6-diclorofenilamino) bencenoacético, en su forma sódica, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica. El mecanismo de su acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el Diclofenac inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Se ha informado que el Diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y de ácido 5-hidroxieicosatetraenoico (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. Diclofenac impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria. Su efecto analgésico se relaciona con la disminución de los mediadores de la vía nociceptiva, bloqueando la generación de impulsos a nivel periférico. Asimismo se postula una acción central, de mecanismo no opioide, a nivel hipotalámico. Posee además un efecto antipirético vinculado con la disminución de la actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida de calor. La Betametasona es un antiinflamatorio esteroide. Los glucocorticoides fisiológicos (cortisona e hidrocortisona) son hormonas metabólicas esenciales; los corticoides sintéticos, como la Betametasona, son utilizados principalmente por su potente efecto antiinflamatorio. A dosis altas, disminuye la respuesta inmunitaria. Su efecto metabólico y de retención sódica es menor que el de la hidrocortisona. La 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 las proteínas. Es necesaria en el crecimiento, replicación celular, hematopoyesis y en la síntesis de las nucleoproteínas y mielina, debido, en gran parte, a sus efectos sobre el metabolismo de la metionina, ácido fólico y ácido malónico. A dosis elevadas (farmacológicas), la experimentación clínica ha demostrado un marcado efecto antineurítico.
**Farmacocinética**
Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal del Diclofenac es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de 1,25 horas después de su ingestión. La unión del Diclofenac a las proteínas plasmáticas es de más del 99% y su volumen de distribución es de 0,12-0,17 l/kg. Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración. En el líquido sinovial el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 horas. El *clearance* sistémico total del Diclofenac en plasma asciende a 263 ± 56 ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas. Diclofenac es metabolizado por el hígado y excretado por vía biliar y renal, principalmente como metabolitos en forma de glucuronatos o sulfatos. Solamente un 1% de la dosis eliminada por la orina corresponde a Diclofenac libre; los conjugados representan un 5-10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5 % de la dosis se elimina por la bilis. El metabolito principal en humanos es el 4-hidroxidiclofenac, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del Diclofenac (3-hidroxi, 5-hidroxi, 4,5-hidroxidiclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina. La eliminación del Diclofenac y de sus metabolitos es rápida: alrededor del 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración. Los parámetros farmacocinéticos del Diclofenac se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos, pero en pacientes con insuficiencia renal el fármaco y/o sus metabolitos pueden presentar acumulación (aunque sin significación clínica). Los pacientes con alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos. La Vitamina B12 se absorbe por dos mecanismos. En primer lugar, lo hace por un mecanismo de difusión pasiva, que le permite ser absorbida por la mucosa del intestino. Mediante este mecanismo pasivo sólo se absorbe el 1% de la Vitamina B12 presente. El mecanismo activo es más importante. En este caso, la vitamina debe combinarse con el factor intrínseco, que es una glucoproteína secretada por células de la pared y del fondo del estómago. Una molécula de factor intrínseco fija dos moléculas de Vitamina B12, formando un complejo que la protege de la degradación por las enzimas intestinales. Este complejo finalmente se fija sobre receptores específicos situados en la porción terminal del íleon. La fijación del complejo factor intrínseco-Vitamina B12 necesita un pH > 5,6 y la presencia de iones Ca++ o Mg++. La Vitamina B12 es liberada de este complejo, probablemente, por el efecto de un "releasing factor". La Vitamina B12 presente en la célula intestinal penetra en el enterocito, abandonando así al factor intrínseco, que queda retenido en la luz intestinal. Luego de su penetración intracelular, aparece en los microsomas y en las mitocondrias donde sufre una transformación, por lo menos parcialmente, en coenzima B12. La fijación del complejo factor intrínseco- Vitamina B12 es rápida; sin embargo, la absorción de la vitamina es lenta. De este modo, transcurren varias horas hasta registrarse su aparición en la vena porta, siempre unida a las proteínas transportadoras, las transcobalaminas. Se han determinado tres transcobalaminas (Transcobalaminas I, II y III). La Vitamina B12 fijada a la transcobalamina abandona rápidamente el plasma y se distribuye con preferencia en las células del parénquima hepático. En el adulto, hasta el 90% de las reservas de Vitamina B12 se encuentran en el hígado. 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 las materias fecales, 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 Vitamina B12 por la orina es muy escasa. Al aumentar progresivamente las dosis administradas, la filtración glomerular se torna cada vez más importante. La Betametasona se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal. La unión proteica es del orden del 60%. La Betametasona es metabolizada por el hígado y eliminada por el riñón. La vida media plasmática de la Betametasona es de aproximadamente 5 horas y su vida media biológica de 36 a 54 horas.
***Situaciones clínicas especiales.***
En la insuficiencia hepática grave y en el hipotiroidismo, el metabolismo de los glucocorticoides sufre un retardo significativo, el cual puede acentuar la acción farmacológica de la Betametasona. Asimismo tanto la hipoalbuminemia como la hiperbilirrubinemia pueden ocasionar concentraciones séricas elevadas, no deseadas del principio activo no unido a las proteínas.
La vida media de eliminación de los glucocorticoides se prolonga durante el embarazo y la depuración plasmática es menor en el recién nacido que en el lactante y el adulto.

**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:

***1 a 3 comprimidos recubiertos por día, administrados preferentemente después de las comidas.***

**Contraindicaciones:** Antecedentes de alergia a alguno de los componentes del producto.
Úlcera gastrointestinal activa. Insuficiencia hepática y/o renal severa. Insuficiencia cardíaca descompensada. Hipertensión arterial severa. Pacientes asmáticos con antecedentes de precipitación de ataques agudos de asma, rinitis o urticaria por parte de ácido acetilsalicílico u otros fármacos con acción inhibitoria sobre la síntesis de prostaglandinas. Tuberculosis activa, micosis sistémicas. Enfermedades virales. Glomerulonefritis aguda. Psicosis aguda. Osteoporosis. Porfiria hepática. Embarazo, lactancia, niños menores de 12 años.

**Advertencias:** La administración de corticoides puede favorecer el desarrollo de infecciones, la retención hidrosalina, la exacerbación de afecciones gastroduodenales acidopépticas. ***Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE y/o corticoides:*** Se recomienda una estrecha vigilancia médica de los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal. Se aconseja tener precaución en pacientes tratados crónicamente con Diclofenac, por la posibilidad de generarse enfermedad úlcero-péptica y hemorragias digestivas y perforaciones, aún en ausencia de síntomas característicos previos del tracto digestivo superior. Los gerontes o pacientes debilitados, parecen tolerar menos las úlceras o hemorragias que otros individuos y la mayoría de los eventos adversos gastrointestinales de extrema gravedad se producen en esta población etaria. ***Efectos hepáticos:*** Pueden presentarse alteraciones en una o más pruebas hepáticas. Estas anormalidades de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias. Para el monitoreo de la lesión hepática, se recomienda el seguimiento de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP). Se observaron elevaciones de transaminasas con mayor frecuencia en pacientes artrósicos que en aquellos con artritis reumatoidea. Además de las elevaciones enzimáticas, reportadas en ensayos clínicos a los sistemas de farmacovigilancia, se han comunicado raros casos de reacciones hepáticas más severas, incluyendo compromiso hepatocelular con y sin ictericia. En base a la experiencia clínica, se debería controlar las transaminasas dentro de la cuarta a octava semana, luego de haber iniciado un tratamiento continuado con Diclofenac. Como ocurre con otros AINE, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecieran los signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, *rash*, eosinofilia), el tratamiento debe ser precautoriamente discontinuado. ***Reacciones anafilactoides:*** Como ocurre con otros AINE las reacciones anafilactoides, pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes del producto. No se recomienda su administración a pacientes con alergia a la aspirina o a otros AINE. La alergia típica ocurre en pacientes asmáticos, quienes experimentan rinitis con o sin pólipos nasales o quienes manifiestan broncoespasmo severo, luego de la ingesta de aspirina u otro AINE. Se han reportado reacciones extremadamente graves en tales pacientes. ***Enfermedad renal avanzada:*** En casos de enfermedad renal avanzada, todo tratamiento con AINE debe solamente iniciarse bajo estricto control de la función renal. ***Embarazo:*** Particularmente en la última etapa del embarazo, se recomienda evitar la administración de AINE, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

**Precauciones:**
***Generales:*** **Dioxaflex B12**, no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan similares principios activos u otros AINE. Previamente a su administración deben adoptarse medidas de precaución adecuadas, teniendo en cuenta si el paciente ha presentado reacciones de hipersensibilidad. ***Retención hidrosalina y edemas:*** Diverso grado de retención hidrosalina incluso con edemas se ha observado en asociación con el uso de antiinflamatorios, por lo que se recomienda precaución, especialmente en pacientes con antecedentes de descompensación cardíaca, hipertensión u otra patología que predisponga a retención hidrosalina. ***Efectos renales:*** Los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos bajo tratamiento diurético y los ancianos en general. En pacientes tratados con Diclofenac raramente se han reportado casos aislados de nefritis intersticial y necrosis papilar. Una forma secundaria de compromiso renal, asociada con el uso de AINE se observa en pacientes con alteraciones tales como: reducción en el flujo plasmático renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal. En esos pacientes, la administración de un AINE resulta en un descenso dependiente de la dosis en la síntesis de prostaglandinas y secundariamente en una reducción del flujo plasmático renal, el cual puede precipitar una insuficiencia renal, cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento. Se han reportado casos aislados de insuficiencia renal significativa en pacientes que recibieron Diclofenac durante la etapa poscomercialización, pero no se la observó en más de 4000 pacientes en ensayos clínicos internacionales, durante los cuales los valores séricos de creatinina fueron rigurosamente vigilados. Hubo solamente 11 pacientes (0,3 %) en los cuales los valores séricos de creatinina y urea fueron mayores a 2 mg/dl y 40 mg/dl, respectivamente, mientras se les administraba Diclofenac. Debido a que los metabolitos del Diclofenac se eliminan primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente y eventualmente ajustar la dosis, a los pacientes bajo tratamiento con esta asociación, especialmente a los que presentan alteración significativa de la función renal. ***Porfiria:*** Debería evitarse el uso de Diclofenac 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. ***Meningitis aséptica:*** Como con otros AINE se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con Diclofenac. Si bien lo más probable es que esto ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras en-

fermedades del tejido conectivo, siempre que se presenten signos o síntomas de meningitis en un paciente en tratamiento con Diclofenac, deberá considerarse la posibilidad de que ésta se relacione con la administración del fármaco. ***Asma preexistente:*** Aproximadamente 10% de los pacientes con asma pueden padecer crisis asmáticas desencadenadas por la aspirina (asma aspirinosensible). El uso de aspirina en pacientes con asma aspirinosensible, se ha asociado con episodios de broncoespasmo, algunos incluso de extrema gravedad. Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINE, incluso broncoespasmo, el Diclofenac no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

**Otras precauciones:**
La actividad farmacológica del Diclofenac puede disminuir tanto la fiebre como la inflamación y por lo tanto reducir su utilidad como signos diagnósticos de determinadas patologías. Se han reportado visión borrosa y disminuida, escotomas y/o alteración en la visión de los colores. Si un paciente desarrolla dichas alteraciones, mientras recibe Diclofenac, se debe discontinuar el fármaco y someter al paciente a exámenes oftalmológicos. En pacientes tratados con AINE, especialmente durante tratamientos prolongados, es aconsejable evaluar periódicamente los parámetros hematológicos a fin de detectar oportunamente la eventualidad de anemia u otras alteraciones asociadas a su uso. Los corticoides deben utilizarse con precaución en casos de pacientes con: colitis ulcerosa (riesgo de perforación), anastomosis intestinales recientes, insuficiencia renal, hipertensión arterial, osteoporosis, miastenia gravis, diabetes. En algunos pacientes -sobre todo en ancianos- puede llegar a presentarse ligera somnolencia, por lo que debe prestarse atención en tareas que requieran especial cuidado.

**Interacciones**
***Diclofenac***
*Anticoagulantes orales y heparina:* El Diclofenac podría aumentar su efecto. *Metotrexato:* Puede aumentar la toxicidad hematológica del metotrexato. *Diuréticos:* Puede disminuir la actividad de los diuréticos. *Sulfonilureas:* Puede aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas. *Digoxina y/o litio:* Puede aumentar la concentración plasmática de digoxina y/o litio. *Ciclosporina:* Puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. *Ácido acetilsalicílico:* El uso simultáneo con ácido acetilsalicílico reduce recíprocamente la biodisponibilidad.
***Vitamina B12***
*Alcohol (ingestión excesiva durante más de 2 semanas), aminosalicilatos, Colchicina (especialmente, en asociación con aminoglucósidos):* Pueden reducir la absorción de Vitamina B12 en el tracto gastrointestinal. *Antibióticos:* Pueden interferir con el método de ensayo microbiológico para las determinaciones de Vitamina B12 en suero y en eritrocitos, dando lugar a resultados falsamente bajos. *Ácido fólico:* en dosis elevadas y continuas, puede reducir las concentraciones de Vitamina B12 en sangre.
***Betametasona***
*Aspirina:* Disminución de la salicilemia. *Anticoagulantes orales y heparina:* Disminuyen los efectos anticoagulantes. *Anticonceptivos orales:* Se incrementa la toxicidad del corticosteroide. *Antidepresivos tricíclicos:* Riesgo de psicopatías. *Hormonas (Estrógenos/Andrógenos):* Edema, aumento de peso. *Inmunosupresores:* Riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas (por ej.: tuberculosis). *Antidiabéticos orales e insulina:* Hiperglucemia por disminución de la tolerancia a los glúcidos. *Antihipertensivos:* Disminución del efecto antihipertensivo por retención hidrosalina. *Vacunas a virus atenuados:* Riesgo de enfermedad generalizada grave. *Interferón alfa:* Riesgo de inhibición de su acción. *Inductores enzimáticos (por ej.: rifampicina, anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona):* Disminución de la actividad de los corticoides. *Medicamentos que inducen "torsades de pointes" (antiarrítmicos tipo amiodarona, bretilio, disopiramida, quinidinas, sotalol y no antiarrítmicos como astemizol, terfenadina, vincamina, pentamidina):* La posible hipokalemia provocada por corticoides puede desencadenar el cuadro. *Digitálicos:* La posible hipokalemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. *Otros hipokalemiantes (ciertos diuréticos, ciertos laxantes estimulantes):* Efectos aditivos.

**CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD:**
Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratas a las que se administró Diclofenac Sódico a más de 2 mg/kg/día han revelado que no se incrementa significativamente la incidencia de tumores. Hubo un pequeño incremento en la presencia de fibroadenoma mamario en ratas con dosis de 0,5 mg/kg/día, pero el incremento no fue significativo para este tipo de tumor. Un estudio de 2 años de carcinogenicidad realizado en ratones empleando Diclofenac a dosis por encima de 0,3 mg/kg/día en machos y 1 mg/kg/día en hembras, no reveló ningún potencial oncogénico. El Diclofenac no mostró actividad mutagénica en distintas pruebas in vitro e *in vivo*, incluyendo estudios cromosómicos y de anormalidad nuclear; administrado a ratas machos y hembras a una dosis de 4 mg/kg/día no afectó la fertilidad. ***Embarazo, efectos teratogénicos:*** Los estudios de reproducción que han sido realizados en ratones a los que se les administró Diclofenac (más de 20 mg/kg/día y en ratas y conejos (más de 10 mg/kg/día para ratas y 80 mg para conejos) no han revelado evidencia de teratogenicidad, toxicidad materna ni fetal. En ratas, la toxicidad no fue asociada con distocia, gestación prolongada, peso o crecimiento fetal reducido o sobrevida fetal reducida. El Diclofenac demostró atravesar la barrera placentaria en ratones y ratas. No existen sin embargo, estudios adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, por lo tanto este producto no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen el potencial riesgo para el feto. Un riesgo para el feto lo constituye la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso asociado al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por lo que Diclofenac debe ser evitado en la última etapa del embarazo. ***Parto y alumbramiento:*** No se conocen efectos del Diclofenac sobre el trabajo de parto y alumbramiento en mujeres embarazadas. Sobre la base de lo que ocurre con otros AINE, no es posible descartar totalmente que el Diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas y demorar el nacimiento. ***Lactancia:*** Debido a las reacciones adversas potenciales que el producto puede ocasionar en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre. ***Uso pediátrico:*** Esta forma farmacéutica no es adecuada para niños. ***Uso en geriatría:*** Más de 6000 pacientes han sido tratados con Diclofenac en ensayos clínicos, 31% de los cuales fueron gerontes de más de 65 años de edad. No hubo diferencias en conjunto observadas entre eficacia, eventos adversos o perfiles cinéticos de gerontes comparados con adultos jóvenes. Como con otros AINE, es probable que los ancianos posean menor tolerancia a las reacciones adversas que los jóvenes.

**Reacciones Adversas:**
A las dosis terapéuticas el producto es generalmente bien tolerado. Se han descripto las siguientes reacciones adversas:
***Ocasionales:*** Incidencia 1-10 %. *Generales:* dolor abdominal, cefalea, retención hidrosalina, distensión abdominal. *Gastrointestinales:* diarrea, dispepsia, náusea, constipación, flatulencia, alteración de pruebas hepáticas. En < 3% úlcera péptica con o sin perforación y/o sangrado. *Hidroelectrolíticas:* hipokalemia, retención de sodio con ocasional hipertensión arterial e incluso insuficiencia cardíaca congestiva. *Endocrinometabólicas:* irregularidades menstruales. *Sistema Nervioso:* vértigo. *Piel: rash*, prurito. *Sentidos:* tinnitus. ***Raras:*** Incidencia < 1%. *Generales:* malestar general, edema de labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilactoides, casos aislados de anafilaxia y edema laríngeo. *Cardiovasculares:* hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva. *Gastrointestinales:* vómitos, ictericia, melena, estomatitis, sequedad de mucosas, hepatitis, pancreatitis. Aisladamente: lesiones esofágicas, necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorrenal, colitis. *Hematológicas:* disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, púrpura. Aisladamente: eosinofilia, anemia, neutropenia, agranulocitosis, pancitopenia. *Endocrinometabólicas:* disminución de la tolerancia a la glucosa, presentación de una diabetes latente. Aisladamente: síndrome de Cushing, hiposecreción de ACTH, atrofia corticosuprarrenal, detención del crecimiento en niños. *Sistema Nervioso:* insomnio/somnolencia, depresión, ansiedad, diplopía, irritabilidad. Aisladamente: meningitis aséptica y convulsiones. *Respiratorio:* epistaxis, asma, edema laríngeo. *Piel y faneras:* alopecia, urticaria, dermatitis, angioedema. Aisladamente: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis ampollar. *Sentidos:* visión borrosa, escotoma, pérdida de la audición, disgeusia. *Urogenitales:* proteinuria. Aisladamente: síndrome nefrótico, oliguria, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial. *Musculoesqueléticas:* Aisladamente, atrofia muscular precedida por debilidad muscular, osteoporosis, fracturas óseas, necrosis aséptica de cabeza de fémur. Dadas las características de brevedad que presentan en general los tratamientos, es escasa la posibilidad de aparición de estos efectos adversos.

**Sobredosificación**
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:
• Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247;
• Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777;
• Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde: Tel. (011) 4300-2115.

**Presentación:** Envase conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

**Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C). Proteger de la luz y de la humedad excesiva.**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado Nº 41.061.

"La consulta médica regular es uno de los pilares de la Medicina Preventiva. Consulte periódicamente a su médico".

Prospecto aprobado por la ANMAT Disp. Nº 5634/03.

960 134 C

**Laboratorios Bagó S.A.**
Investigación y Tecnología Argentina

Adm.: Bernardo de Irigoyen Nº 248 (C1072AAF). Tel.: (011) 4344-2000/19. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nº 1429 (B1904CIA). Tel.: (0221) 425-9550/54. La Plata. Provincia de Buenos Aires.