

## PROYECTO DE PROSPECTO

# Dioxaflex B12

**Diclofenac Sódico 50 mg**

**Betametasona 300 mcg**

**Vitamina B12 5 mg**

**Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA



### FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Diclofenac Sódico 50 mg, Betametasona 300 mcg y Cianocobalamina (Vitamina B12) 5 mg. Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal 1 mg, Carboximetilcelulosa Reticulada 6 mg, Lactosa 28 mg, Estearato de Magnesio 3 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 200 mg, Opadry II YS-19-19054 Clear 2 mg (\*1), Opadry YS-1-19044 Clear 3,36 mg (\*2), Opadry II YS-30-18056 White 9 mg (\*3), Punzó 4R 0,18 mg.

(\*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 extraarticulares.
- fibromialgia.
- mialgia, lumbalgia, cialgias, cervicalgia o cervicobraquialgia.
- polirradiculoneuropatías (neuralgia, radiculalgia).
- traumatismos.
- esguinces.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

#### **Acción farmacológica**

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

**Diclofenac:** 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, Diclofenac inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico,

incluyendo leucotrienos y del ácido 5-hidroxiicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. 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.

En las afecciones reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de Diclofenac 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, Diclofenac alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático.

Diclofenac 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**

**Diclofenac:** 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.

Diclofenac 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.

Diclofenac 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 Diclofenac 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 Diclofenac 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'-metoxidiclofenac), 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 Diclofenac.

El aclaramiento plasmático de Diclofenac 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 medias plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenac 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 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.

**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 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:***

*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 Diclofenac 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 Diclofenac 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 Diclofenac 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***

Diclofenac 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 Diclofenac en estos pacientes (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

### ***Insuficiencia hepática***

Diclofenac 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 Diclofenac 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 o 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**

## **Diclofenac**

### **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, Diclofenac 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 Diclofenac, 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 Diclofenac 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 Diclofenac 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 tromboticos arteriales (por ejemplo: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) asociado al uso de Diclofenac, 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 Diclofenac 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 Diclofenac 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 tromboticos 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 Diclofenac sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Pero si se administra Diclofenac durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINE, efectuar recuentos hemáticos.

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

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

Muy raramente se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, y erupción fija medicamentosa ampollar generalizada asociada al uso del diclofenaco. Es posible que los pacientes tengan un 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. La administración de Diclofenac deberá suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

### ***Reacciones anafilactoides***

Al igual que con otros AINE, con Diclofenac, 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 Diclofenac 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 Diclofenac deberá controlarse la función hepática como medida de precaución.

En los pacientes con insuficiencia hepática que inicien tratamiento con Diclofenac 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 Diclofenac, 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 Diclofenac 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 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.

#### ***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, Diclofenac 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 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**

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

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.

#### **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 cardíaca 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 ambliopatía 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 Diclofenac 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 Diclofenac podría aumentar el riesgo de hemorragia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el Diclofenac afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de Diclofenac 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, Diclofenac puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

***Digoxina:*** si se usa concomitantemente, Diclofenac 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:*** Diclofenac 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 Diclofenac, 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:*** Diclofenac, 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:*** Diclofenac no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales ni altera los efectos de agentes hipoglucemiantes orales. No obstante, sin relación de causalidad establecida, se han reportado en la etapa 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 Diclofenac, 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 Diclofenac 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 Diclofenac.

***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 Diclofenac.

**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 Diclofenac junto con inhibidores potentes de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del Diclofenac 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 Diclofenac, 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 Diclofenac.

**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 Diclofenac 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 Diclofenac.

**Unión a proteínas:** estudios in vitro no revelan interferencia significativa del Diclofenac 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 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 Diclofenac no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas.

El Diclofenac no mostró actividad mutagénica en distintas pruebas *in vitro* e *in vivo*, incluyendo estudios cromosómicos y de anomalía 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 Diclofenac 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 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 Diclofenac 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**

Diclofenac, 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 Diclofenac 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**

### **Diclofenac**

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 Diclofenac, 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, diplopía.

#### ***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 hepatobiliares***

*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:* síndrome de DRESS (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos), 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.

*Frecuencia no conocida:* erupción fija medicamentosa, erupción fija medicamentosa ampollar generalizada.

### ***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 Diclofenac, 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 subcapsulares posteriores, glaucoma, exoftalmos, coriorretinopatía serosa central, 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 oscuro, siendo éstas dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

**Conservar el producto a temperatura ambiente 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 el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / [soibago@bago.com.ar](mailto:soibago@bago.com.ar).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

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.



*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.