



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

DISPOSICIÓN N° 2084

BUENOS AIRES, 03 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012798-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BAGO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de , país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN N° 2084

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N° 2084

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

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DIOXAFLEX B1 B6 B12 y nombre/s genérico/s DICLOFENAC + PIRIDOXINA + CIANOCOBALAMINA + TIAMINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIOS BAGO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



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

DISPOSICIÓN N° 2084

ARTICULO 5° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-012798-09-1

DISPOSICIÓN N°:

334


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

2084

Nombre comercial: DIOXAFLEX B1 B6 B12.

Nombre/s genérico/s: DICLOFENAC + PIRIDOXINA + CIANOCOBALAMINA +
TIAMINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE 4 N° 1429, LA PLATA, PROV. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DIOXAFLEX B1 B6 B12 .

Clasificación ATC: M01AB55 .

Indicación/es autorizada/s : AFECCIONES DOLOROSAS INFLAMATORIAS NO REUMATICAS, ENFERMEDADES REUMATICAS Y DEGENERATIVAS ACTIVADAS POR INFLAMACIÓN; POLIARTRITIS CRÓNICA, ESPONDILITIS ANQUILOSANTE, ARTROSIS, ESPONDILOARTROSIS, NEURALGIAS, NEURITIS, CREVICALGIA, CIATALGIA, ATAQUE AGUDO DE GOTA, REUMATISMO EXTRARTICULAR.



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

2084

Concentración/es: 50 MG de DICLOFENAC SODICO, 0.25 MG de CIANOCOBALAMINA, 50 MG de PIRIDOXINA CLORHIDRATO, 48.53 MG de TIAMINA MONONITRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: DICLOFENAC SODICO 50 MG, CIANOCOBALAMINA 0.25 MG, PIRIDOXINA CLORHIDRATO 50 MG, TIAMINA MONONITRATO 48.53 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 300 MG, LACTOSA 27.6 MG, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 1.5 MG, OXIDO FERRICO AMARILLO 0.53 MG, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 9 MG, OPADRY II YS-19-19054 CLEAR 1.5 MG, OPADRY II YS 30-18056 WHITE 13.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL

Presentación: POR 10, 20, 40, 60 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 10, 20, 40, 60 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Periodo de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA NO MAYOR A 25 °C; PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº:

2084


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

034

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

Dioxaflex B1-B6-B12

Diclofenac

Vitaminas B1, B6, B12

FORMA FARMACÉUTICA: Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

CONDICIÓN DE EXPENDIO: EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Diclofenac Sódico	50,00 mg
Cianocobalamina (Vit. B12)	0,25 mg
Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6)	50,00 mg
Tiamina Mononitrato (Vit. B1) (*)	48,53 mg
Excipientes	
Carboximetilcelulosa Reticulada	9,00 mg
Anhidrido Silícico Coloidal	1,50 mg
Lactosa	27,60 mg
Estearato de Magnesio	4,50 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	300,00 mg
Opadry II YS-30-18056 White	13,50 mg
Amarillo 10 Óxido Férrico	0,53 mg
Opadry II YS-19-19054 Clear	1,50 mg

(*) 48,53 mg de Tiamina Mononitrato equivalen a 50,00 mg de Tiamina Clorhidrato

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antiinflamatorio, antineurítico.

L. S.



S. S. A.

JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.019

INDICACIONES

Afecciones dolorosas inflamatorias no reumáticas.

Enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas activadas por inflamación: poliartrosis crónica, espondilitis anquilosante, artrosis, espondiloartrosis, neuralgias, neuritis, cervicalgia, lumbalgia, cialgia, ataque agudo de gota, reumatismo extraarticular.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**Acción Farmacológica**

Dioxaflex B1-B6-B12 Comprimidos Recubiertos es una combinación de Diclofenac Sódico y las Vitaminas neurotróficas B1, B6 y B12. Como otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), Diclofenac ejerce un efecto inhibitor sobre la ciclooxigenasa que realiza la transformación del ácido araquidónico en las prostaglandinas, y sobre la lipooxigenasa. Mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas se generan los efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos del Diclofenac.

Las Vitaminas del grupo B cumplen la función de coenzimas de importancia especial en el metabolismo neural, favoreciendo la acción analgésica del Diclofenac.

Farmacocinética

El Diclofenac es absorbido de manera rápida y completa después del pasaje por el estómago. La biodisponibilidad no depende del momento de la ingesta de alimentos. Los valores máximos se alcanzan al cabo de 1-2 horas, más rápido en ayunas que al ingerir una comida. Después de la administración oral los niveles plasmáticos son del orden del 50% de los obtenidos con la misma dosis por vía parenteral.

Las concentraciones plasmáticas terapéuticas se ubican entre 0,7 y 2,0 mg/l.

Se une a las proteínas plasmáticas en un 99% aproximadamente, de manera preponderante a la albúmina.

La vida media plasmática es de aproximadamente 2 horas y su *clearance* plasmático es de 250 ml/min.

Alrededor del 60% de la dosis administrada es excretada por los riñones en forma de metabolitos parcialmente activos y menos del 1% de la dosis se excreta como principio activo inalterado.

Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en forma de metabolitos por las heces.

En los casos de función renal limitada no se produce acumulación del principio activo, dado que se intensifica la excreción biliar. La absorción, el metabolismo y la excreción no dependen de la edad.

Las vitaminas contenidas en **Dioxaflex B1-B6-B12** son absorbidas en el íleon por medio de mecanismos de absorción activos y pasivos. La distribución y la eliminación en principio son similares a las de las vitaminas incorporadas con los alimentos.

Datos preclínicos de seguridad

Se realizaron estudios respecto de la toxicidad crónica en ratas, conejos y porcinos. En las ratas las dosis de 9,0 y 13,5 mg/kg/día de Diclofenac produjeron leves daños en la mucosa gástrica y lesiones ulcerosas en el ciego. Durante el tratamiento con 15 mg/kg/día se observó en los conejos características típicas de una microcolestasis primaria y secundaria que indica la existencia de un daño hepático. En los porcinos, 5 mg/kg/día de Diclofenac, dos veces por día también indujo daños en la mucosa gástrica.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN


La dosis será recomendada por el médico en función de la naturaleza y severidad del cuadro. Como posología media de orientación se aconseja:

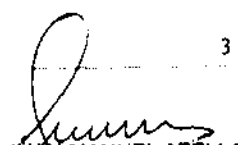
Adultos y niños mayores de 12 años

Tratamiento inicial: 1 comprimido recubierto cada 8 horas.

Dosis de mantenimiento: por lo general es suficiente 1 comprimido recubierto cada 12 ó 24 horas. No se debe exceder la dosis máxima de 3 comprimidos recubiertos por día (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

En pacientes de edad avanzada debe procederse con precaución pese a la farmacocinética independiente de la edad.



3

JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

Modo de administración

Las comprimidos recubiertos deben tomarse sin masticar con abundante líquido junto con las comidas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto. Úlceras gástricas y duodenales, porfirias, diátesis hemorrágica, trastornos de la hematopoyesis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, insuficiencia cardíaca grave. Niños menores de 12 años. Pacientes que hubieran presentado una reacción de hipersensibilidad, como ser asma, reacciones cutáneas o rinitis aguda al ácido acetilsalicílico o a otros medicamentos que inhiben la síntesis de las prostaglandinas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se puede minimizar la manifestación de efectos no deseados al usar la mínima dosis efectiva a lo largo del periodo más corto posible que sea necesario.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares


Es necesario realizar una supervisión y un asesoramiento adecuado en pacientes con hipertensión arterial y/o insuficiencia cardíaca descompensada de leve a moderada, dado que se informó de retención de líquido y edemas durante la terapia con AINE.

De los estudios clínicos y datos epidemiológicos se deduce que la administración de Diclofenac, en especial en dosis altas (150 mg/día) y en el marco de un tratamiento prolongado, posiblemente implique un riesgo levemente aumentado de episodios trombóticos arteriales (por ej., infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Los pacientes con hipertensión arterial de difícil control, insuficiencia cardíaca descompensada, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo deberían ser tratados con Diclofenac después de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio. También se debería realizar evaluaciones similares antes de comenzar un tratamiento más prolongado de pacientes en riesgo de presentar episodios cardiovasculares (por. ej., hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, tabaquismo).



4



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

En los casos de uso prolongado de **Dioxaflex B1-B6-B12** se recomienda realizar controles del hemograma, de sangre oculta en materia fecal, como también supervisar la función hepática y renal.

2084

Los pacientes con indicios de úlceras gástricas o intestinales, antecedentes de trastornos gastrointestinales, así como los pacientes con enfermedades renales, cardíacas o hepáticas graves o hipertensión arterial grave requieren una estricta supervisión médica.

Es necesario proceder con precaución en pacientes que padecen de asma, fiebre del heno, pólipos nasales o infecciones crónicas de las vías respiratorias.

Efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y de operar maquinarias

Aunque no se pudo comprobar que el medicamento afecte la capacidad de conducir automóviles o de operar maquinarias, no puede excluirse la posibilidad que se vea afectada la capacidad de reacción, dado que Diclofenac puede producir efectos secundarios en el sistema nervioso central (por. ej. mareos, cansancio).

Interacciones Medicamentosas

La administración concomitante de **Dioxaflex B1-B6-B12** con otros medicamentos puede producir una potenciación o disminución del efecto.

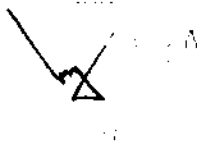
Potenciación o bien aumento

- de los niveles plasmáticos de litio y digoxina
- del riesgo de una hemorragia gastrointestinal en el caso de un tratamiento simultáneo con glucocorticoides
- de los efectos secundarios de otros AINE
- de la acción de los diuréticos ahorradores de potasio (control del nivel de potasio)
- de la acción de los antiagregantes plaquetarios

Se debería evitar la administración de AINE menos de 24 horas antes o después del tratamiento con metotrexato, de lo contrario pueden aumentar los niveles de metotrexato en sangre e intensificar la toxicidad de esta sustancia.

Debilitamiento o bien reducción

- del efecto de la furosemida y otros diuréticos de asa
- de la acción de los antihipertensivos
- del efecto de la L-dopa debido a la vitamina B6



5



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

Mutua reducción de la concentración de Diclofenac y ácido acetilsalicílico en suero.

La administración concomitante de colchicina, ácido p-aminosalicílico (PAS), neomicina y antidiabéticos del tipo de las biguanidas inhibe la absorción de la vitamina B12.

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 anomalía 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. En el primero y segundo



trimestre del embarazo sólo se debe administrar **Dioxaflex B1-B6-B12** en los casos de estricta necesidad y se debería determinar la mínima dosis posible.

2084

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.

REACCIONES ADVERSAS

Se pueden presentar los siguientes efectos secundarios: trastornos gastrointestinales (por ej. dolores epigástricos, inapetencia, eructos, náuseas, diarrea, hemorragias no visibles), cefaleas, mareos, somnolencia, *tinnitus*, eccemas, eritemas, prurito, retención hidrosalina, edema periférico, en especial en pacientes hipertensos.

Poco frecuente: úlceras gastrointestinales con hemorragias graves, incluidos casos de perforación; insomnio, estados de excitación, irritabilidad; reacciones alérgicas como broncoespasmo, urticaria, reacciones sistémicas anafilácticas / anafilactoides; insuficiencia renal (casos aislados de insuficiencia renal aguda), síndrome nefrótico, hematuria; hepatitis (ictericia, aumento de las transaminasas), en casos aislados hepatitis fulminante; trastornos de la hematopoyesis (leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia, púrpura, agranulocitosis), anemia hemolítica

En casos aislados: alopecia reversible, síndrome Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eritema exudativo polimorfo; convulsiones; trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía); trastornos de audición; nefritis intersticial, necrosis papilar.

En relación con el tratamiento con AINE se reportaron edemas, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca.

LAC



7

JUAN MANUEL APÉLLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de una sobredosis con Diclofenac se manifiestan con una mayor frecuencia de efectos colaterales gastrointestinales y del sistema nervioso central. El tratamiento es sintomático.

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.

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 10, 20, 40, 60, 500 y 1.000 Comprimidos Recubiertos oblongos, color amarillo, siendo éstas dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C).

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro. _____

Fecha de última revisión: _____

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



Investigación y Tecnología Argentina

Laboratorios Bagó S.A.

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

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



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.816



2084

PROYECTO DE PROSPECTO

Dioxaflex B1-B6-B12 Forte

Diclofenac

Vitaminas B1, B6, B12

FORMA FARMACÉUTICA: Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

CONDICIÓN DE EXPENDIO: EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Diclofenac Sódico	50,00 mg
Cianocobalamina (Vit. B12)	1,00 mg
Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6)	50,00 mg
Tiamina Mononitrato (Vit. B1) (*)	48,53 mg
Excipientes	
Carboximetilcelulosa Reticulada	9,00 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	1,50 mg
Lactosa	27,60 mg
Estearato de Magnesio	4,50 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	300,00 mg
Opadry II YS-30-18056 White	13,50 mg
Rojo 30 Óxido Férrico	0,53 mg
Opadry II YS-19-19054 Clear	1,50 mg

(*) 48,53 mg de Tiamina Mononitrato equivalen a 50,00 mg de Tiamina Clorhidrato

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antiinflamatorio, antineurítico.


C. S. A.


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Mat. 17.015

INDICACIONES

Afecciones dolorosas inflamatorias no reumáticas.

Enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas activadas por inflamación: poliartrosis crónica, espondilitis anquilosante, artrosis, espondiloartrosis, neuralgias, neuritis, cervicalgia, lumbalgia, cialgia, ataque agudo de gota, reumatismo extraarticular.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Dioxaflax B1-B6-B12 Forte Comprimidos Recubiertos es una combinación de Diclofenac Sódico y las Vitaminas neurotróficas B1, B6 y B12. Como otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), Diclofenac ejerce un efecto inhibitor sobre la ciclooxigenasa que realiza la transformación del ácido araquidónico en las prostaglandinas, y sobre la lipooxigenasa. Mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas se generan los efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos del Diclofenac.

Las Vitaminas del grupo B cumplen la función de coenzimas de importancia especial en el metabolismo neural, favoreciendo la acción analgésica del Diclofenac.

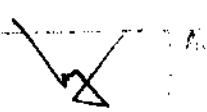
Farmacocinética

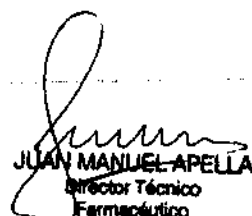
El Diclofenac es absorbido de manera rápida y completa después del pasaje por el estómago. La biodisponibilidad no depende del momento de la ingesta de alimentos. Los valores máximos se alcanzan al cabo de 1-2 horas, más rápido en ayunas que al ingerir una comida. Después de la administración oral los niveles plasmáticos son del orden del 50% de los obtenidos con la misma dosis por vía parenteral.

Las concentraciones plasmáticas terapéuticas se ubican entre 0,7 y 2,0 mg/l.

Se une a las proteínas plasmáticas en un 99% aproximadamente, de manera preponderante a la albúmina.

La vida media plasmática es de aproximadamente 2 horas y su *clearance* plasmático es de 250 ml/min.




JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

Alrededor del 60% de la dosis administrada es excretada por los riñones en forma de metabolitos parcialmente activos y menos del 1% de la dosis se excreta como principio activo inalterado.

Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en forma de metabolitos por las heces.

En los casos de función renal limitada no se produce acumulación del principio activo, dado que se intensifica la excreción biliar. La absorción, el metabolismo y la excreción no dependen de la edad.

Las vitaminas contenidas en **Dioxaflex B1-B6-B12 Forte** son absorbidas en el ileon por medio de mecanismos de absorción activos y pasivos. La distribución y la eliminación en principio son similares a las de las vitaminas incorporadas con los alimentos.

Datos preclínicos de seguridad

Se realizaron estudios respecto de la toxicidad crónica en ratas, conejos y porcinos. En las ratas las dosis de 9,0 y 13,5 mg/kg/día de Diclofenac produjeron leves daños en la mucosa gástrica y lesiones ulcerosas en el ciego. Durante el tratamiento con 15 mg/kg/día se observó en los conejos características típicas de una microcolestasis primaria y secundaria que indica la existencia de un daño hepático. En los porcinos, 5 mg/kg/día de Diclofenac, dos veces por día también indujo daños en la mucosa gástrica.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis será recomendada por el médico en función de la naturaleza y severidad del cuadro. Como posología media de orientación se aconseja:

Adultos y niños mayores de 12 años

Tratamiento inicial: 1 comprimido recubierto cada 8 horas.

Dosis de mantenimiento: por lo general es suficiente 1 comprimido recubierto cada 12 ó 24 horas. No se debe exceder la dosis máxima de 3 comprimidos recubiertos por día (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

En pacientes de edad avanzada debe procederse con precaución pese a la farmacocinética independiente de la edad. 2084

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deben tomarse sin masticar con abundante líquido junto con las comidas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto. Úlceras gástricas y duodenales, porfirias, diátesis hemorrágica, trastornos de la hematopoyesis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, insuficiencia cardíaca grave. Niños menores de 12 años. Pacientes que hubieran presentado una reacción de hipersensibilidad, como ser asma, reacciones cutáneas o rinitis aguda al ácido acetilsalicílico o a otros medicamentos que inhiben la síntesis de las prostaglandinas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se puede minimizar la manifestación de efectos no deseados al usar la mínima dosis efectiva a lo largo del período más corto posible que sea necesario.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Es necesario realizar una supervisión y un asesoramiento adecuado en pacientes con hipertensión arterial y/o insuficiencia cardíaca descompensada de leve a moderada, dado que se informó de retención de líquido y edemas durante la terapia con AINE.

De los estudios clínicos y datos epidemiológicos se deduce que la administración de Diclofenac, en especial en dosis altas (150 mg/día) y en el marco de un tratamiento prolongado, posiblemente implique un riesgo levemente aumentado de episodios trombóticos arteriales (por ej., infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Los pacientes con hipertensión arterial de difícil control, insuficiencia cardíaca descompensada, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo deberían ser tratados con Diclofenac después de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio. También se debería realizar evaluaciones similares antes de comenzar un tratamiento más prolongado de pacientes en riesgo de

presentar episodios cardiovasculares (por. ej., hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, tabaquismo).

En los casos de uso prolongado de **Dioxaflex B1-B6-B12 Forte** se recomienda realizar controles del hemograma, de sangre oculta en materia fecal, como también supervisar la función hepática y renal.

Los pacientes con indicios de úlceras gástricas o intestinales, antecedentes de trastornos gastrointestinales, así como los pacientes con enfermedades renales, cardíacas o hepáticas graves o hipertensión arterial grave requieren una estricta supervisión médica. Es necesario proceder con precaución en pacientes que padecen de asma, fiebre del heno, pólipos nasales o infecciones crónicas de las vías respiratorias.

Efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y de operar maquinarias

Aunque no se pudo comprobar que el medicamento afecte la capacidad de conducir automóviles o de operar maquinarias, no puede excluirse la posibilidad que se vea afectada la capacidad de reacción, dado que Diclofenac puede producir efectos secundarios en el sistema nervioso central (por. ej. mareos, cansancio).

Interacciones Medicamentosas

La administración concomitante de **Dioxaflex B1-B6-B12 Forte** con otros medicamentos puede producir una potenciación o disminución del efecto.

Potenciación o bien aumento

- de los niveles plasmáticos de litio y digoxina
- del riesgo de una hemorragia gastrointestinal en el caso de un tratamiento simultáneo con glucocorticoides
- de los efectos secundarios de otros AINE
- de la acción de los diuréticos ahorradores de potasio (control del nivel de potasio)
- de la acción de los antiagregantes plaquetarios

Se debería evitar la administración de AINE menos de 24 horas antes o después del tratamiento con metotrexato, de lo contrario pueden aumentar los niveles de metotrexato en sangre e intensificar la toxicidad de esta sustancia.



5

JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Nº 17 015

2084

Debilitamiento o bien reducción

- del efecto de la furosemida y otros diuréticos de asa
- de la acción de los antihipertensivos
- del efecto de la L-dopa debido a la vitamina B6

Mutua reducción de la concentración de Diclofenac y ácido acetilsalicílico en suero.

La administración concomitante de colchicina, ácido p-aminosalicílico (PAS), neomicina y antidiabéticos del tipo de las biguanidas inhibe la absorción de la vitamina B12.

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 anomalía 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.



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Metr 17 015

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. En el primero y segundo trimestre del embarazo sólo se debe administrar **Dioxaflex B1-B6-B12 Forte** en los casos de estricta necesidad y se debería determinar la mínima dosis posible.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Se pueden presentar los siguientes efectos secundarios: trastornos gastrointestinales (por ej. dolores epigástricos, inapetencia, eructos, náuseas, diarrea, hemorragias no visibles), cefaleas, mareos, somnolencia, *tinnitus*, eccemas, eritemas, prurito, retención hidrosalina, edema periférico, en especial en pacientes hipertensos.

Poco frecuente: úlceras gastrointestinales con hemorragias graves, incluidos casos de perforación; insomnio, estados de excitación, irritabilidad; reacciones alérgicas como broncoespasmo, urticaria, reacciones sistémicas anafilácticas / anafilactoides; insuficiencia renal (casos aislados de insuficiencia renal aguda), síndrome nefrótico, hematuria; hepatitis (ictericia, aumento de las transaminasas), en casos aislados hepatitis fulminante; trastornos de la hematopoyesis (leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia, púrpura, agranulocitosis), anemia hemolítica.




JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Metr 17.015

En casos aislados: alopecia reversible, síndrome Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eritema exudativo polimorfo; convulsiones; trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía); trastornos de audición; nefritis intersticial, necrosis papilar.

En relación con el tratamiento con AINE se reportaron edemas, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de una sobredosis con Diclofenac se manifiestan con una mayor frecuencia de efectos colaterales gastrointestinales y del sistema nervioso central. El tratamiento es sintomático.

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.

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 10, 20, 40, 60, 500 y 1.000 Comprimidos Recubiertos oblongos, color salmón, siendo éstas dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C).

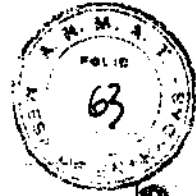
AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, DIOXAFLEX B1-B6-B12 FORTE DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Fecha de última revisión:

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



2084


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.
NACIONALMENTE REGISTRADO
FARMACÉUTICA
M. N. 11.232~~

9

JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Metr 17.015

**PROYECTO DE RÓTULO**

Nombre del Producto: Dioxaflex B1-B6-B12
Diclofenac
Vitaminas B1, B6, B12

2084

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Condición de Expendio: EXPENDIO BAJO RECETA**Contenido:** 10 Comprimidos Recubiertos**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Diclofenac Sódico	50,00 mg
Cianocobalamina (Vit. B12)	0,25 mg
Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6)	50,00 mg
Tiamina Mononitrato (Vit. B1) ^(*)	48,53 mg
Excipientes	
Carboximetilcelulosa Reticulada	9,00 mg
Anhidrido Silícico Coloidal	1,50 mg
Lactosa	27,60 mg
Estearato de Magnesio	4,50 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	300,00 mg
Opadry II YS-30-18056 White	13,50 mg
Amarillo 10 Óxido Férrico	0,53 mg
Opadry II YS-19-19054 Clear	1,50 mg

^(*) 48,53 mg de Tiamina Mononitrato equivalen a 50,00 mg de Tiamina Clorhidrato

Posología: según prescripción médica.
J.M.A.
J.K.
JUAN MANUEL APELTA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



2084

Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

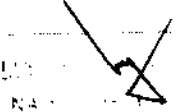
Fecha de Vencimiento:

Partida Nro.:

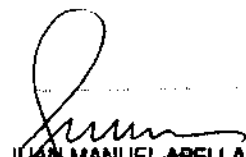
Serie de Fabricación:

Precio:

Nota: Los envases conteniendo 20, 40 y 60 Comprimidos Recubiertos llevarán el mismo texto.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.
CALLE 4 NRO. 1429
LA PLATA - BUENOS AIRES
TEL. (0221) 425-9550/54



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Metr. 17.018

2084**PROYECTO DE RÓTULO**

Nombre del Producto: **Dioxaflex B1-B6-B12**
Diclofenac
Vitaminas B1, B6, B12

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Condición de Expendio: EXPENDIO BAJO RECETA

Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos


FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada Comprimido Recubierto contiene:

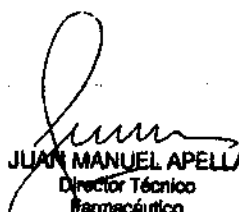
Diclofenac Sódico	50,00 mg
Cianocobalamina (Vit. B12)	0,25 mg
Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6)	50,00 mg
Tiamina Mononitrato (Vit. B1) (*)	48,53 mg
Excipientes	
Carboximetilcelulosa Reticulada	9,00 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	1,50 mg
Lactosa	27,60 mg
Estearato de Magnesio	4,50 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	300,00 mg
Opadry II YS-30-18056 White	13,50 mg
Amarillo 10 Óxido Férrico	0,53 mg
Opadry II YS-19-19054 Clear	1,50 mg

(*) 48,53 mg de Tiamina Mononitrato equivalen a 50,00 mg de Tiamina Clorhidrato.

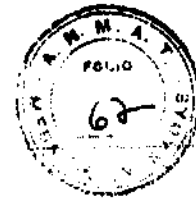
Posología: según prescripción médica.



INDUSTRIA ARGENTINA
S.A.
BAGÓ



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



2084

Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Partida Nro.:

Serie de Fabricación:

Precio:

Nota: Los envases conteniendo 1.000 Comprimidos Recubiertos llevarán el mismo texto.


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-012798-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2084, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS BAGO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DIOXAFLEX B1 B6 B12.

Nombre/s genérico/s: DICLOFENAC + PIRIDOXINA + CIANOCOBALAMINA + TIAMINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE 4 N° 1429, LA PLATA, PROV. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DIOXAFLEX B1 B6 B12 .

Clasificación ATC: M01AB55 .

Indicación/es autorizada/s : AFECCIONES DOLOROSAS INFLAMATORIAS NO REUMATICAS, ENFERMEDADES REUMATICAS Y DEGENERATIVAS ACTIVADAS POR INFLAMACIÓN; POLIARTRITIS CRÓNICA, ESPONDILITIS



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

ANQUILOSANTE, ARTROSIS, ESPONDILOARTROSIS, NEURALGIAS, NEURITIS, CREVICALGIA, CIATALGIA, ATAQUE AGUDO DE GOTA, REUMATISMO EXTRARTICULAR.

Concentración/es: 50 MG de DICLOFENAC SODICO, 0.25 MG de CIANOCOBALAMINA, 50 MG de PIRIDOXINA CLORHIDRATO, 48.53 MG de TIAMINA MONONITRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: DICLOFENAC SODICO 50 MG, CIANOCOBALAMINA 0.25 MG, PIRIDOXINA CLORHIDRATO 50 MG, TIAMINA MONONITRATO 48.53 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 300 MG, LACTOSA 27.6 MG, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 1.5 MG, OXIDO FERRICO AMARILLO 0.53 MG, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 9 MG, OPADRY II YS-19-19054 CLEAR 1.5 MG, OPADRY II YS 30-18056 WHITE 13.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL

Presentación: POR 10, 20, 40, 60 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 10, 20, 40, 60 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Periodo de vida Útil: 24 meses.



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

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA NO MAYOR A 25 °C;
PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS BAGO S.A. el Certificado N° 55547, en
la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 03 MAY 2010 de _____,
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2 2 0


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.