



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-104185840-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-104185840-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO SAIC solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BLOKIUUM FLEX / DICLOFENAC SODICO - PRIDINOL MESILATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y SOLUCION INYECTABLE / DICLOFENAC SODICO 50 mg – PRIDINOL MESILATO 4 mg (COMPRIMIDOS) y DICLOFENAC SODICO 75 mg – PRIDINOL MESILATO 2,2 mg (SOLUCION INYECTABLE); aprobada por Certificado N° 47.789 y 57.224.

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

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

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO SAIC propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BLOKIUM FLEX / DICLOFENAC SODICO - PRIDINOL MESILATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y SOLUCION INYECTABLE / DICLOFENAC SODICO 50 mg – PRIDINOL MESILATO 4 mg (COMPRIMIDOS) y DICLOFENAC SODICO 75 mg – PRIDINOL MESILATO 2,2 mg (SOLUCION INYECTABLE); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-07933328-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-07933348-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.789 y 57.224, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-104185840-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO**BLOKIUM FLEX***Comprimidos recubiertos: DICLOFENAC SODICO, 50,0 mg***PRIDINOL MESILATO, 4,0 mg***Solución inyectable: DICLOFENAC SÓDICO, 75,000 mg/ 3ml***PRIDINOL MESILATO, 2,200 mg/ 3 ml***Comprimidos recubiertos – Solución Inyectable*

Laboratorios CASASCO reemplaza BLOKIUM FLEX – *Inyectable* – (frasco más ampolla) por BLOKIUM FLEX – *Solución inyectable* –, que contiene una ampolla lista para usar. Este cambio permite una aplicación más simple del producto, que no ha modificado su formulación y acción terapéutica, con calidad farmacéutica avalada por Laboratorios Casasco.

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmulas***Comprimidos recubiertos***

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac sódico 50,00 mg; Pridinol mesilato 4,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 95 mg, Celulosa microcristalina 34 mg, Óxido de hierro amarillo 95,20 µg, Croscarmelosa sódica 9 mg, Estearato de magnesio 1,80 mg, Dióxido de silicio coloidal 2 mg, Talco 4,77 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 7,33 mg, Óxido de hierro rojo 18,10 µg, Bióxido de titanio 0,57 mg, Polietilenglicol 6000 1,33 mg.

Solución inyectable

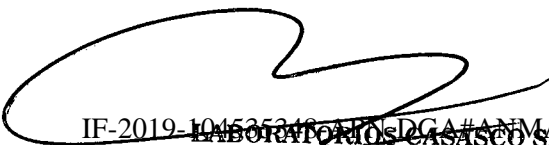
Cada ampolla contiene:

Diclofenac sódico 75,000 mg; Pridinol mesilato 2,200 mg. Excipientes: Cloruro de sodio 17,5 mg, Propilenglicol 1140 mg, Alcohol bencílico 250 mg, Hidróxido de sodio 2,16 mg, Metabisulfito de sodio 9 mg, Fosfato de sodio monobásico 5,16 mg, Ácido clorhídrico c.s., Agua para inyección c.s.p. 3 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antiinflamatorio, miorrelajante.

Cód. ATC: M01AB55


 IF-2019-104535248-AP/DCA#ANMAT
 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
 FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
 Página 36 de 82

INDICACIONES

Procesos inflamatorios y/o dolorosos somáticos con contractura muscular asociada. Afecciones reumáticas articulares y extra-articulares. Fibrosis. Mialgias. Lumbalgias. Ciatalgias. Tortícolis. Traumatismos. Esquinces.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

BLOKIUUM FLEX es la combinación de diclofenac sódico, analgésico no esteroide y mesilato de pridinol, miorelajante de acción central.

Diclofenac

Químicamente es el ácido 2-6-aminofenilacético, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético con gran acción antiinflamatoria y analgésica. Su acción farmacológica resulta de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el diclofenac inhibe a las dos isoenzimas de la ciclooxigenasa conocidas actualmente (COX-1 y COX-2). Se ha informado que el diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y ácido 5-hidroxicicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración leucocitaria, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. El diclofenac impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxidos y la quimiotaxis leucocitaria.

Su efecto analgésico se produce por la disminución en la síntesis 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 menor actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida de calor.

Pridinol

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

FARMACOCINÉTICA

Diclofenac

El diclofenac se absorbe bien a partir del tracto gastrointestinal, sin embargo, debido a efecto de primer paso metabólico, sólo el 50% de la dosis absorbida se encuentra

disponible en forma sistémica. Los niveles plasmáticos pico se alcanzan a las dos horas con un rango de 1 a 4 horas. El área bajo la curva es proporcional a la dosis en el rango de 25 a 150 mg. Los niveles plasmáticos pico para una dosis de 50 mg es de 1,5 µg/ml aproximadamente. Luego de la administración oral repetida del producto en dos tomas diarias no se produce acumulación de diclofenac en el plasma. Cuando se administra junto con los alimentos la absorción se retarda en 1 a 4,5 horas y los niveles plasmáticos pico se reducen en un 40%. Sin embargo, el grado de absorción de diclofenac no se afecta significativamente.

Luego de su administración intramuscular, las concentraciones plasmáticas máximas de diclofenac se alcanzan a los 20 minutos. El área bajo la curva que se obtiene luego de la administración intramuscular es casi el doble de la que se obtiene por vía oral con la misma dosis.

Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración. En el líquido sinovial, el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 horas. El clearance sistémico total del diclofenac en plasma asciende a 263 ± 56 ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1 – 2 horas. La unión del diclofenac a las proteínas plasmáticas es de más del 99%.

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

El diclofenac se elimina en un 65% a través de excreción urinaria y en un 35% biliar principalmente en forma de metabolitos conjugados (glucurónido y sulfato). Solamente un 1% de la dosis eliminada por la orina corresponde a diclofenac libre; los conjugados representan un 5 – 10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5% de la dosis se elimina por la bilis.

La eliminación del diclofenac y de sus metabolitos es rápida: un 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración. Los parámetros farmacocinéticos del diclofenac se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos. Los pacientes con alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) no presentan cambios farmacocinéticos respecto de los sujetos sanos.

Pridinol

El pridinol administrado por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal alcanzado una concentración pico-plasmática una hora después de su administración. Administrado por vía IV a perros, sólo el 2% de la dosis aparece en plasma luego de la

inyección, menos de un 9% de la dosis se recupera de la orina en 2 horas, como pridinol inmodificado y su glucurono-conjugado. No se encontró pridinol en la orina de 2 a 7 horas luego de la administración.

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

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Comprimidos recubiertos: un comprimido dos veces por día, preferentemente después de las comidas. Podrá ajustarse de acuerdo a criterio médico.

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

Conservar las máximas medidas de asepsia para la administración de medicaciones inyectables y seguir procedimientos usualmente recomendados para evitar una inyección intravascular. Emplear una aguja adecuada para asegurar la administración intramuscular profunda. Masajear suavemente la zona de aplicación para facilitar la distribución del material una vez inyectado.

No se aconseja el empleo de **BLOKIUUM FLEX** inyectable por un período mayor de 3 días, sin una nueva consulta médica.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación. Pacientes con antecedentes de crisis asmáticas, urticaria u otras reacciones alérgicas con la administración de aspirina u otros AINEs.

Úlcera gastroduodenal. Insuficiencia hepática o renal severa. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS

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

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

Eventos trombóticos aparato cardiovascular

Estudios clínicos con varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos, de hasta tres años de duración, han demostrado un incremento de eventos trombóticos serios cardiovasculares (CV), incluyendo infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular (ACV), que pueden ser fatales. De acuerdo a los datos disponibles, no es claro si el riesgo de estos eventos trombóticos CV es similar para todos los AINES. El incremento relativo de eventos trombóticos CV serios parece ser similar en aquellos pacientes con y sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo para enfermedad CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o con factores de riesgo tienen una incidencia absoluta mayor de eventos CV trombóticos serios debido al incremento del nivel basal. Algunos estudios observacionales encuentran que este incremento del riesgo comienza tan temprano como en las primeras semanas de tratamiento. El incremento del riesgo trombótico CV ha sido observado más consistentemente con el empleo de dosis altas.

Para minimizar el riesgo, debe usarse la menor dosis efectiva posible de AINEs por el menor tiempo. Tanto médicos como pacientes deben permanecer alertas por el desarrollo de eventos trombóticos durante todo el curso del tratamiento aún en la ausencia de síntomas CV previos.

No hay evidencia consistente que el uso concurrente de la aspirina con AINEs mitigue el incremento de eventos trombóticos serios CV. El uso concurrente de aspirina incrementa el riesgo de eventos gastrointestinales (GI) serios.

Dos ensayos clínicos controlados de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en los primeros diez a catorce días siguientes a una cirugía de by-pass coronario encontraron un incremento del IM y del AVC. Los AINES están contraindicados en el marco de una cirugía de by-pass coronario.

Estudios observacionales en pacientes post IM demostraron que el tratamiento con AINEs en el período post IM aumentó el riesgo de re-infarto, muerte relacionada a eventos CV y mortalidad de todo tipo, que se inicia en la primera semana de tratamiento. En la misma COHORTE, la incidencia de muerte en el primer año post IM

fue de 20 por 100 personas/año en los pacientes tratados con AINES, comparado a 12 por 100 personas/año en los pacientes no expuestos a AINES.

Evite el uso de diclofenac en aquellos pacientes con IM reciente a menos que los beneficios esperados superen el riesgo de un evento trombótico CV recurrente. Si lo usa, controle a los pacientes por eventuales signos de isquemia cardíaca.

Pacientes con riesgo cardiovascular

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

Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINES

Se recomienda una estrecha vigilancia médica de los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal. Se aconseja tener precaución en pacientes tratados crónicamente con diclofenac, por la posibilidad de generar enfermedad úlcero-péptica, hemorragias digestivas y perforaciones, aún en presencia de síntomas característicos previos del tracto digestivo superior. Los ancianos o pacientes debilitados parecen tolerar menos las úlceras o hemorragias que otros individuos y la mayoría de los eventos adversos gastrointestinales severos se producen en esta población.

Efectos hepáticos

Pueden presentarse alteraciones en una o más pruebas hepáticas. Estas anormalidades de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.

Para el monitoreo de la lesión hepática, se recomienda el seguimiento de la transaminasa glutámico-pirúvica (TGP).

Se observaron elevaciones de transaminasas con mayor frecuencia en pacientes artrósicos que en aquellos con artritis reumatoidea. Además de las elevaciones enzimáticas, se han comunicado reacciones hepáticas más severas, incluyendo compromiso hepatocelular con y sin ictericia. En base a la experiencia clínica, se deberían controlar las transaminasas entre la cuarta y octava semana luego de haber iniciado el tratamiento con diclofenac.

Como ocurre con otros AINES, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, o aparecen signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad

hepática (por ej. náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, rash, eosinofilia), el tratamiento debe ser suspendido.

Reacciones anafilactoides

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

Enfermedad renal avanzada

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

Embarazo

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

PRECAUCIONES

Generales

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

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

Retención hidrosalina y edemas

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

Efectos renales

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

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

Una forma secundaria de compromiso renal asociada con el uso de AINEs se observa en pacientes con alteraciones tales como: reducción del flujo plasmático renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol de sostén de la perfusión renal. En estos pacientes la administración de un AINE resulta en un

descenso dosis dependiente en la síntesis de prostaglandinas y secundariamente, en una reducción del flujo plasmático renal, el cual puede precipitar una insuficiencia renal cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento.

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

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

Porfiria

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

Meningitis aséptica

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

Asma preexistente

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

Otras precauciones

La actividad farmacológica del diclofenac puede disminuir tanto la fiebre como la inflamación y por lo tanto reducir la utilidad de estos signos para el diagnóstico de determinadas patologías. Se han comunicado visión borrosa y disminuida, escotomas y/o alteración en la visión de los colores. Si un paciente desarrolla dichas alteraciones

luego de su administración, pudiendo asociarse con incremento de los niveles séricos de potasio, esto último en forma más acentuada con diuréticos ahorradores de potasio.

Otros fármacos: en pequeños grupos de pacientes, la administración conjunta de azatioprina, sales de oro, cloroquina, d-penicilamina, prednisolona, doxiciclina o digotoxina no afectó significativamente los niveles máximos ni los valores del área bajo la curva de diclofenac. Se han comunicado reacciones adversas por barbitúricos luego del inicio del tratamiento con diclofenac.

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

Pridinol

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

Alcohol, psicotrópicos: pueden producirse efectos aditivos.

Interacciones con pruebas de laboratorio

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

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

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

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

Embarazo y efectos teratogénicos: los estudios de reproducción realizados en ratones a los que se les administró diclofenac (más de 20 mg/kg/día) y en ratas y conejos (más

de 10 mg/kg/día para ratas y 80 mg/kg/día para conejos) no han mostrado evidencias de teratogenicidad, toxicidad materna ni fetal. En ratas, la toxicidad no fue asociada con distocia, gestación prolongada, peso o crecimiento fetal reducido o sobrevida fetal reducida.

El diclofenac demostró atravesar la barrera placentaria en ratones y ratas. No existen, sin embargo, estudios adecuados en mujeres embarazadas.

Los estudios en reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, por lo tanto, este fármaco no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen el potencial riesgo para el feto. Un riesgo para el feto lo constituye la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso asociado al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por lo que el diclofenac debe ser evitado en la última etapa del embarazo.

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

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

Uso pediátrico: la seguridad y eficacia de este producto no ha sido establecida en niños.

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

Diclofenac

Ocasionales: Incidencia 1 – 10%

IF-2019-104535348-APN/DGA#ENMAT
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

Generales: dolor abdominal, cefalea, retención hidrosalina, distensión abdominal.

Gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, constipación, flatulencia, alteración de pruebas hepáticas. En <3% úlcera péptica con o sin perforación y/o sangrado.

Sistema nervioso: vértigo.

Piel: rash, prurito.

Sentidos: acúfenos.

Raras: Incidencia <1%.

Generales: malestar general, edema de labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilactoides, casos aislados de anafilaxia y edema laríngeo.

Cardiovasculares: hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

Gastrointestinales: vómitos, ictericia, melena, estomatitis, sequedad de mucosas, hepatitis, pancreatitis. Aisladamente: lesiones esofágicas, necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal, colitis.

Hematológicas: disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, púrpura.

Aisladamente: eosinofilia, anemia, neutropenia, agranulocitosis, pancitopenia.

Sistema nervioso: insomnio/somnolencia, depresión, ansiedad, diplopía, irritabilidad.

Aisladamente: meningitis aséptica y convulsiones.

Respiratorio: epistaxis, asma, edema laríngeo.

Piel y faneras: alopecia, urticaria, dermatitis, angioedema. Aisladamente: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis ampollar.

Sentidos: visión borrosa, escotoma, pérdida de la audición, disgeusia.

Urogenital: proteinuria. Aisladamente: síndrome nefrótico, oliguria, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.

Pridinol

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

Relacionadas con la aplicación intramuscular: la administración intramuscular de medicamentos puede ocasionar alteraciones en el sitio de aplicación, las cuales pueden estar relacionadas con la medicación empleada, la técnica de aplicación y/o factores individuales del paciente. Como consecuencia de una aplicación intramuscular pueden ocurrir: sensación de ardor o dolor, enrojecimiento, induración, abscesos y excepcionalmente, cuadros severos tales como necrosis tisular aséptica

(Síndrome de Nicolau), fascitis necrotizante y necrosis muscular extensa por estreptococo β -hemolítico del grupo A.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de sobredosis aguda por vía oral incluyen cefalea, agitación psicomotriz, espasmos musculares, convulsiones, dolor epigástrico, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, úlcera gastroduodenal, trastornos de la función hepática y oliguria.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: en caso de sobredosis se recomienda la realización inmediata de vaciado gástrico a través de lavados o inducción del vómito. Puede ser beneficioso provocar diuresis forzada debido a que las drogas se excretan en orina. No se ha establecido la eficacia de la diálisis o hemoperfusión en la eliminación del producto. El uso de carbón activado puede ayudar a reducir la absorción de las drogas.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Comprimidos recubiertos: envases con 10, 15, 30, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Solución Inyectable: envases con 2, 3, 4, 5, 6, 50 y 100 ampollas, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

Forma de conservación

- Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

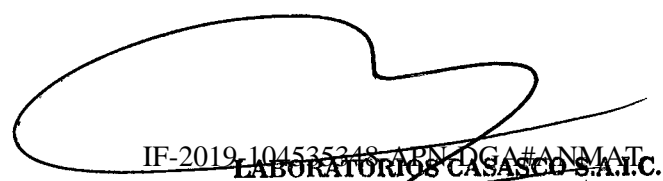
IF-2019-1045613-APORPOSDISA/SCOM/MI/C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACEUTICO - MAT. PROF. 12.437
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y
DESARROLLO SOCIAL DE LA NACION.

Certificado N ° 47.789

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 -Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



IF-2019-104535248-APN/DGA#ANMAT.
~~LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.~~
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-104185840 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.05 07:36:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.05 07:36:30 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**CONSULTE A SU MÉDICO****BLOKIUM FLEX***Comprimidos recubiertos: DICLOFENAC SODICO, 50,0 mg***PRIDINOL MESILATO, 4,0 mg***Solución inyectable: DICLOFENAC SÓDICO, 75,000 mg/ 3ml***PRIDINOL MESILATO, 2,200 mg/ 3 ml***Comprimidos recubiertos – Solución Inyectable*

Laboratorios CASASCO reemplaza BLOKIUM FLEX – *Inyectable* – (frasco más ampolla) por BLOKIUM FLEX – *Solución inyectable* –, que contiene una ampolla lista para usar. Este cambio permite una aplicación más simple del producto, que no ha modificado su formulación y acción terapéutica, con calidad farmacéutica avalada por Laboratorios Casasco.

Venta Bajo Receta**Industria Argentina**

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **BLOKIUM FLEX** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmulas***Comprimidos recubiertos***

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac sódico 50,00 mg; Pridinol mesilato 4,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Óxido de hierro amarillo, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15, Óxido de hierro rojo, Bióxido de titanio, Polietilenglicol 6000.

Solución inyectable

Cada ampolla contiene:

Diclofenac sódico 75,000 mg; Pridinol mesilato 2,200 mg. Excipientes: Cloruro de sodio, Propilenglicol, Alcohol bencílico, Hidróxido de sodio, Metabisulfito de sodio, Fosfato de sodio monobásico, Ácido clorhídrico, Agua para inyección.

¿Qué es BLOKIUM FLEX?

BLOKIUM FLEX es un medicamento compuesto por dos principios activos, el diclofenac sódico y el pridinol. El diclofenac pertenece al grupo de medicamentos

IF-2019-104535348-APN-DCA#ANMAT
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
 FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.487
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

denominados antiinflamatorio no esteroides (AINE) y el pridinol es un relajante muscular.

¿Para qué se usa BLOKIUM FLEX?

BLOKIUM FLEX se emplea en los casos de dolor intenso en articulaciones y/o músculos, cuando existe asociado al dolor un espasmo (contractura) muscular. Esto es muy frecuente en las situaciones dolorosas de la columna vertebral, pero puede producirse también en otras zonas del cuerpo.

Antes de usar BLOKIUM FLEX

No use BLOKIUM FLEX si

- Es Ud. alérgico a diclofenac, pridinol o a cualquiera de los demás componentes del medicamento;
- es Ud. alérgico o ha tenido reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico u otros analgésicos similares. Las reacciones pueden incluir asma (dificultad para respirar), urticaria o rinitis aguda (inflamación de la mucosa nasal);
- sufre Ud. una enfermedad inflamatoria intestinal activa (colitis ulcerosa, enfermedad Crohn);
- padece Ud. una enfermedad de riñón moderada o grave;
- tiene Ud. una enfermedad del hígado grave;
- Sufre Ud. alteraciones en la coagulación de la sangre o recibe tratamiento para ello;
- ha tenido anteriormente una hemorragia de estómago o duodeno o ha sufrido una perforación del aparato digestivo mientras tomaba un medicamento antiinflamatorio no esteroideo;
- padece actualmente o ha padecido en más de una ocasión: úlcera o una hemorragia de estómago o duodeno;
- padece una insuficiencia cardíaca grave;
- si se encuentra en el tercer trimestre del embarazo

Precauciones cardiovasculares

Los medicamentos que contienen diclofenac se pueden asociar con un moderado aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos ("infarto de miocardio") o cerebrales, especialmente cuando se emplean en dosis altas y en tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendado. Si usted tiene problemas cardíacos, antecedentes de ataques cerebrales o piensa que puede tener riesgo de

sufrir estas patologías (por ejemplo, tiene la tensión arterial alta, sufre diabetes, tiene aumentado el colesterol, o es fumador) debe consultar este tratamiento con su médico o farmacéutico. Asimismo, este tipo de medicamentos pueden producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o tensión arterial elevada (hipertensión).

Tenga especial cuidado con BLOKIUUM FLEX

- Si ha tenido alguna enfermedad de estómago o intestino, si ha tenido dolor de estómago o ardor tras tomar antiinflamatorios en el pasado;
- si presenta alguna de las siguientes afecciones: asma, enfermedad del corazón, hígado o riñón, hipertensión, trastornos hemorrágicos u otros trastornos sanguíneos incluyendo porfiria hepática;
- si está tomando medicamentos diuréticos (que aumentan el volumen de orina); si ha tenido o desarrolla una úlcera, hemorragia o perforación en el estómago o en el duodeno, pudiéndose manifestar por un dolor abdominal intenso o persistente y/o por heces de color negro, o incluso sin síntomas previos de alerta;
- el riesgo es mayor cuando se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados, en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y en los ancianos. En estos casos su médico considerará la posibilidad de asociar un medicamento protector del estómago.
- si tiene alteración previa de la función renal ya que podría presentar efectos adversos con mayor frecuencia;
- retención hidrosalina, edemas;
- meningitis aséptica.

Informe a su médico

- Si toma simultáneamente medicamentos que alteran la coagulación de la sangre o aumentan el riesgo de úlceras, como anticoagulantes orales, o antiagregantes plaquetarios del tipo del ácido acetilsalicílico. También debe comentarle la utilización de otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo de dichas hemorragias como los corticoides. Así como si toma medicamentos para la depresión, ansiedad o cualquier tipo de psicofármacos;
- si está tomando hipoglucemiantes orales o está recibiendo insulina;
- si padece o enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, pues los medicamentos del tipo de **BLOKIUUM FLEX** pueden empeorar estas patologías.

- Es importante que utilice la dosis más pequeña que alivie/controle el dolor; no debe usar **BLOKIUUM FLEX** más tiempo del necesario para controlar sus síntomas

Embarazo y lactancia: no se recomienda utilizar **BLOKIUUM FLEX** en caso de embarazo y lactancia.

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

Para los pacientes en edad fértil se debe tener en cuenta que los medicamentos del tipo **BLOKIUUM FLEX** se han asociado con una disminución de la capacidad para concebir.

Conducción y uso de máquinas

No deberá conducir ni manejar durante el tratamiento con **BLOKIUUM FLEX**.

Uso apropiado del medicamento

Siga esas instrucciones a menos que su médico le haya dado otras distintas. En caso de duda consulte con su médico o farmacéutico.

Para la forma de comprimidos orales, la dosis habitual es de un comprimido dos veces por día. Podrá ajustarse de acuerdo al criterio de su médico.

Para la forma inyectable, la dosis habitual es de 1 ampolla (75 mg de diclofenac sódico y 2,2 mg de pridinol) una vez al día. La vía de administración es intramuscular; por vía intraglútea profunda, en el cuadrante superior externo de la región glútea.

Excepcionalmente pueden administrarse dos inyecciones diarias separadas por un intervalo de varias horas. Una vez controlada la crisis aguda, se podrá continuar el tratamiento con medicación oral. Si se combina una ampolla con cualquiera de las formas orales de diclofenac, la dosificación de diclofenac no debe sobrepasar los 150 mg/día.

Uso en niños

No se recomienda el uso de **BLOKIUUM FLEX** en niños.

Uso en ancianos

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de **BLOKIUUM FLEX**. Por ello es especialmente importante que los pacientes de edad

avanzada informen inmediatamente al médico de los efectos adversos que les ocurran.

Forma de administración

Los comprimidos deberán tomarse preferentemente después de las comidas.

La forma inyectable se administrará por vía intraglútea profunda en el cuadrante superior derecho de la región glútea.

Efectos adversos

Como todos los medicamentos, **BLOKIUUM FLEX** puede tener efectos adversos.

Estos incluyen dolor de estómago, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, digestiones dificultosas (dispepsia), flatulencia, falta de apetito, dolor de cabeza, mareos, vértigo, erupciones en la piel.

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

- *Tracto gastrointestinal:* los efectos adversos más frecuentes que ocurren con los medicamentos como **BLOKIUUM FLEX** son los gastrointestinales: úlceras pépticas, hemorragias digestivas, perforaciones (en algunos casos mortales), especialmente en los ancianos. También se han observado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, ardor de estómago, dolor abdominal, sangre en heces, aftas bucales, empeoramiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Menos frecuentemente se ha observado la aparición de gastritis.
- *Cardiovasculares:* edema (retención de líquidos), hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con tratamientos con medicamentos del tipo **BLOKIUUM FLEX**.
- *Respiratorio:* dificultad respiratoria (asma, edema laríngeo).
- *Sistema nervioso central:* somnolencia, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, meningitis aséptica.
- *Órganos de los sentidos:* trastornos de la visión (visión borrosa o doble), problemas de audición, silbidos en los oídos, alteraciones del gusto.
- *Piel:* urticaria, reacciones cutáneas graves, caída del cabello, aumento de sensibilidad de la piel a la luz solar, derrames sanguíneos en la piel, disminución de la sudoración, enrojecimiento de la piel.

- *Riñones*: anomalías de la función renal que provocan hinchazón de cara, pies o piernas, disminución súbita de la cantidad de orina, orina sanguinolenta, dificultad para orinar medicamentos como **BLOKIUUM FLEX** pueden asociarse, en raras ocasiones a trastornos hepáticos que provocan coloración amarillenta de piel y ojos, algunas veces con fiebre elevada o hinchazón y sensibilidad de la parte superior del abdomen. En este caso, interrumpa el tratamiento e informe **INMEDIATAMENTE** al médico.
- *Sangre*: síntomas de alteraciones graves de las células sanguíneas.
- *Hipersensibilidad*: reacciones alérgicas como silbidos en el pecho, dificultad respiratoria o desvanecimiento.
- *Otros*: hormigueo en las extremidades, dolor de garganta persistente y fiebre alta.
- Si se manifiestan alguna de las siguientes reacciones, interrumpa el tratamiento e informe **INMEDIATAMENTE** al médico:
 - dolor agudo durante la inyección intramuscular.
 - molestias gástricas, ardor de estómago o dolor en la parte superior al abdomen.
 - vómitos de sangre, heces negras o sangre en la orina.
 - Problemas cutáneos como erupción o picor.
 - Silbidos en el pecho o dificultad respiratoria.
 - Coloración amarillenta de piel o de los ojos.
 - Dolor de garganta persistente o fiebre alta.
 - Inflamación de cara, pies o piernas.
 - Dolor de cabeza agudo.
 - Dolor torácico al toser.

Si ud se aplica dosis mayores de BLOKIUUM FLEX de las que debiera

En casos de sobredosis oral de **BLOKIUUM FLEX** pueden aparecer síntomas como dolor de cabeza, dolor de estómago, náuseas, vómitos, vomito de sangre, diarrea, espasmos musculares, agitación psicomotriz hasta convulsiones.

Para la vía inyectable de administración de **BLOKIUUM FLEX**, no es probable que se produzcan cuadros de sobredosificación.

En caso de sobredosis, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico.,

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

IF-2019-104525348-APN/DCA#ANMAT
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
 FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

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

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Presentación

Comprimidos recubiertos: envases con 10, 15, 30, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Solución Inyectable: envases con 2, 3, 4, 5, 6, 50 y 100 ampollas, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Forma de conservación

- Conservar a temperatura menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACION.

Certificado N ° 47.789

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 -Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-104185840 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.05 07:36:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.05 07:36:16 -03:00