



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-62486724-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-62486724-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 S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BLOKIUM FORTE / DICLOFENAC SODICO – FOSFATO DE CODEINA HEMIHDRATADO Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DICLOFENAC SODICO 50 mg – FOSFATO DE CODEINA HEMIHDRATADO 50 mg; aprobada por Certificado N° 47.974.

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 S.A.I.C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BLOKIUUM FORTE / DICLOFENAC SODICO – FOSFATO DE CODEINA HEMIHIDRATADO Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DICLOFENAC SODICO 50 mg – FOSFATO DE CODEINA HEMIHIDRATADO 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos IF-2019-72887940-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.974, 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-2019-62486724-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.10.01 09:50:25 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION  
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.01 09:50:28 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**BLOKIUUM FORTE**  
**DICLOFENAC SODICO 50,00 mg**  
**FOSFATO DE CODEINA HEMIHDRATO 50,00 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

### **FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac sódico 50,00 mg; Fosfato de codeína - Hemihidrato 50,00 mg; *Excipientes:* Almidón de maíz 57,50 mg; Celulosa microcristalina 22,00 mg; Croscarmelosa sódica 10,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg; Talco 9,00 mg; Eudragit L30D55 12,00 mg; Polietilenglicol 6000 2,90 mg; Dióxido de titanio 1,28 mg; Óxido de hierro rojo 2,80 mg; Óxido de hierro amarillo 17,20 mg; Tween 80 0,30 mg

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Analgésico.

### **INDICACIONES**

Dolor de origen neoplásico, especialmente en caso de compromiso óseo o en presencia de edema peritumoral inflamatorio. Dolor post-quirúrgico severo.

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

El diclofenac es una droga antiinflamatoria no esteroidea que actúa a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Reduce la inflamación, el edema y la fiebre y tiene además efecto antiagregante plaquetario. Se ha demostrado in vivo influencia del diclofenac sobre los productos que derivan de la lipooxigenasa y sobre los leucocitos activados en inflamaciones crónicas. Por otro lado, el diclofenac inhibe enzimas lisosomales en cartílagos y tejidos dañados y reduce la formación de radicales libres de oxígeno en los macrófagos.

El fosfato de codeína debe su acción analgésica a la inhibición de la liberación de neurotransmisores y la activación de vías inhibitoras del dolor. Por este mecanismo se suprimen vías aferentes del dolor en diversos niveles del Sistema Nervioso Central. Estos efectos están mediados al menos parcialmente por el metabolito morfina.

Debido a los diferentes mecanismos de acción de los componentes de BLOKIUUM FORTE se produce una potenciación del efecto analgésico. Por este motivo BLOKIUUM

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-62901209-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

Página 20 de 35

APODERADO

FORTE es apropiado en el tratamiento de los dolores severos en enfermedades malignas y también en el dolor post-quirúrgico de gran intensidad.

### **FARMACOCINÉTICA**

Diclofenac sódico: luego de su administración oral se produce un pico de concentración plasmática a las 1.25 hs. Se une en un 99.7% a las proteínas séricas especialmente a la albúmina con un volumen de distribución de 0.12 a 0.17 l/kg. El diclofenac pasa al líquido sinovial alcanzando concentraciones máximas 2 a 4 hs después del pico plasmático. A las 2 horas de haber alcanzado el pico plasmático la concentración del fármaco es mayor en el líquido sinovial que en plasma y sigue siendo superior dicha concentración hasta 12 horas después de su administración.

La metabolización se produce por glucuronización de la droga y por hidroxilación simple y múltiple con formación de diversos metabolitos fenólicos que son conjugados con ácido glucurónico. Algunos metabolitos fenólicos son activos aunque en menor medida que el diclofenac.

La velocidad de depuración plasmática es de  $263 \pm 56$  ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1 a 2 horas.

Alrededor del 60% de la dosis se excreta como metabolitos por vía urinaria y el resto lo hace a través de la bilis y la materia fecal. Menos del 1% se elimina en su forma inalterada.

Si se respeta los intervalos de dosificación recomendados no se produce acumulación de la droga. No se observan diferencias significativas en la absorción, metabolismo y excreción relacionados a la edad del paciente. En caso de insuficiencia renal severa, tras la administración repetida de diclofenac, es muy probable un aumento en la concentración plasmática de los metabolitos sin que esto tenga necesariamente repercusión clínica.

En caso de disfunción hepática leve a moderada, la farmacocinética y el metabolismo de la droga se desarrollan de manera similar a los pacientes con hígado sano.

Fosfato de codeína: luego de su administración oral la codeína se absorbe rápidamente alcanzando una biodisponibilidad del 70%. El pico plasmático de concentración se produce al cabo de una hora. La unión a la albúmina es menor al 10% y tiene una vía media de eliminación de 3 a 5 horas en individuos sanos y un rango de 9 a 18 hs en pacientes con insuficiencia renal. El envejecimiento también es causal de retardo en la eliminación. Esta droga sufre metabolismo hepático siendo sus principales derivados la morfina, la norcodeína y conjugados de morfina y codeína. La eliminación se produce principalmente por excreción urinaria en forma de conjugados de morfina y codeína. La codeína pasa a la circulación fetal y se excreta también en la leche materna.

LABORATORIOS GASASCO S.A.I.C.

IF-2019-62901209-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

## POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos: la dosis recomendada es de 1 comprimido tres veces por día, que también se constituye en la dosis máxima del producto. Dosis mínima: De acuerdo al caso clínico BLOKIUM FORTE podrá dosificarse a la dosis de un comprimido como toma ocasional. Se recomienda la toma de los comprimidos antes de las comidas para una mejor absorción de las sustancias activas. La duración del tratamiento depende del criterio del médico tratante.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las sustancias activas o excipientes. Antecedentes de ataques asmáticos, rinitis o reacciones cutáneas causados por aspirina u otras drogas AINEs. Úlcera gastroduodenal. Melena. Insuficiencia respiratoria y asma agudo. Coma. Enfermedades hematológicas sin diagnóstico etiológico.

La codeína está contraindicada en pacientes que se sabe que son metabolizadores CYP2D6 ultra-rápidos.

La codeína debe evitarse durante el embarazo. La codeína está contraindicada en mujeres durante la lactancia.

El uso de codeína está contraindicado en pacientes menores de 18 años.

## ADVERTENCIAS

El uso prolongado y en altas dosis de codeína producirá tolerancia, dependencia psíquica y física. En caso de dependencia previa a opiáceos debe tenerse en cuenta que el uso del producto puede producir una recidiva. La codeína es usada como **sustancia sustitutiva** en individuos heroínómanos. Aquellas personas dependientes de alcohol y sedantes tienen tendencias al abuso de codeína.

*Advertencia para conductores de maquinarias y automóviles:* Este producto puede afectar la capacidad para conducir. El alcohol puede potenciar este efecto.

La codeína está contraindicada en pacientes que se sabe que son metabolizadores CYP2D6 ultra-rápidos.

La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 en morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene una deficiencia o carece por completo de esta enzima, no se obtendrán los efectos analgésicos adecuados.

Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extenso o ultra-rápido, existe un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides incluso a las dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten codeína en morfina rápidamente dando como resultado niveles séricos de morfina más altos de lo esperado. Los síntomas generales de toxicidad por opioides incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas pequeñas, náuseas, vómitos, constipación y falta de

REGISTRADO EN EL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y SEGURIDAD S.A.I.C.  
IF-2019-62901209-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

apetito. En casos severos esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden amenazar la vida y ser muy raramente fatales.

## PRECAUCIONES

En las siguientes situaciones BLOKIUM FORTE debe usarse con precaución valorando la relación riesgo/beneficio de su administración: lactancia, lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo, porfirias, dependencia a opioides, trastorno del sensorio, trastornos en la función respiratoria, situaciones que aumenten la presión endocraneana, enfermedad inflamatoria intestinal.

En caso de ser administrado en altas dosis debe observarse precaución en casos de hipovolemia y debe controlarse la agregación plaquetaria ya que el diclofenac puede inhibirla en forma transitoria. También debe suministrarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción renal (depuración de creatinina < 10 ml/min), tratamientos simultáneos con diuréticos y en pacientes con estrés post-quirúrgico, en este último caso debido al importante papel de las prostaglandinas en el mantenimiento del flujo sanguíneo renal. En pacientes con antecedentes de hepatopatía la utilización del producto puede perpetuar o exacerbar la alteración de la función hepática recomendándose, en estos casos, la interrupción del tratamiento. Durante la administración de BLOKIUM FORTE puede producirse, si bien con escasa frecuencia, aparición de úlcera o de hemorragia gastrointestinal y también se recomienda en estos casos la inmediata suspensión del tratamiento.

El diclofenac puede encubrir, debido a su acción antiinflamatoria, síntomas propios de infección.

Debe tenerse precaución en pacientes añosos. Cuando se emplee en tratamientos a largo plazo deben controlarse la función renal, hepática y hematológica.

### Interacciones medicamentosas

El diclofenac puede aumentar la concentración plasmática de litio y digoxina. En caso de tratamiento simultáneo con diuréticos y drogas antihipertensivas la eficacia de estas últimas puede disminuir debido a la acción del diclofenac. El empleo de diuréticos ahorradores de potasio y diclofenac puede producir hipercalemia por lo cual se recomienda controles periódicos del potásico sérico. El riesgo de hemorragias gastrointestinales se ve incrementado ante el uso concomitante de diclofenac y otras drogas AINEs y corticoides. El ácido acetilsalicílico disminuye las concentraciones plasmáticas de diclofenac. El diclofenac puede producir aumento de la concentración plasmática del metotrexato y por lo tanto incremento en el riesgo de toxicidad. La nefrotoxicidad de la ciclosporina puede aumentar con el empleo de drogas AINEs al disminuir la concentración de las prostaglandinas renales. Se ha descrito que la asociación de drogas AINEs y quinolonas puede producir la aparición de calambres.

LABORATORIO CASASCO S.A.I.C.  
IF-2019-62901209-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

musculares. Se recomienda control estricto de la coagulación en pacientes que reciban al mismo tiempo diclofenac y anticoagulantes orales debido a la posibilidad de aumento en el riesgo de hemorragia. Se ha observado en casos aislados la aparición de hipo o hiperglucemia en pacientes medicados con diclofenac e hipoglucemiantes orales.

La administración simultánea de depresores del Sistema Nervioso Central y codeína puede comprometer la función respiratoria y potenciar el efecto sedante. La combinación de codeína y alcohol potencia la disminución de la aptitud psicomotriz.

### **Embarazo y lactancia**

La codeína debe evitarse durante el embarazo a menos que el médico lo considere necesario, y debe evitarse durante el primer trimestre.

La administración de opioides en el tercer trimestre puede causar depresión respiratoria en el recién nacido, efectos de abstinencia en recién nacidos de madres dependientes, estasis gástrica y el riesgo de neumonía por inhalación en la madre durante el trabajo de parto.

La codeína está contraindicada en mujeres durante la lactancia.

La codeína no debe usarse durante la lactancia. A dosis terapéuticas normales, la codeína y su metabolito activo pueden estar presentes en la leche materna a dosis muy bajas y es poco probable que afecten adversamente al bebé alimentado con leche materna. Sin embargo, si la paciente es una metabolizadora ultra-rápida de la codeína, los niveles más altos del metabolito activo morfina pueden estar presentes en la leche materna y en muy raras ocasiones pueden provocar síntomas de toxicidad por opioides en el bebé, que pueden ser fatales. También el bebé en sí mismo puede ser un metabolizador CYP2D6 ultra-rápido. El cualquier caso, en muy raras ocasiones esto puede provocar síntomas de toxicidad por opioides en el bebé.

Si el bebé es expuesto a codeína a través de la leche materna, se deben monitorear de cerca las manifestaciones de toxicidad por opioides (sedación, dificultad en la lactancia o en la madre o en el bebé, se deben suspender todos los medicamentos que contienen codeína y buscar atención médica inmediatamente.

### **Uso pediátrico**

El uso de codeína está contraindicado en pacientes menores de 18 años. Se reportaron eventos adversos serios, incluyendo la muerte, en niños menores de 18 años de edad, la mayoría en menores de 12 años. Los niños con obesidad, que tienen apnea obstructiva del sueño o enfermedad pulmonar severa, o con evidencia del metabolismo CYP2D6 ultra-rápido tienen mayor riesgo. La codeína no debe ser utilizada en niños debido al riesgo de intoxicación por opioides por el metabolismo variable e impredecible de codeína a morfina.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-62901209-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

La codeína está contraindicada en pacientes menores de 18 años para el tratamiento sintomático de la tos y/o el resfrío debido al mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas serias y potencialmente mortales.

La codeína está contraindicada en todos los pacientes pediátricos que requieren tonsilectomía y/o adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un riesgo aumentado de desarrollar reacciones adversas serias y que amenacen la vida.

## REACCIONES ADVERSAS

- *Aparato digestivo:* náuseas, vómitos, diarrea y constipación. Hemorragia gastrointestinal menor que rara vez puede producir anemia. Ocasionalmente se ha descrito: dispepsia, dolor cólico abdominal, anorexia y úlcera gastroduodenal que en raros casos se han acompañado de hemorragias y perforación.

- *Sistema Nervioso Central:* cefalea y somnolencia. ocasionalmente excitación, irritabilidad, insomnio, obnubilación y mareos. En forma aislada se ha descrito, relacionado al empleo de diclofenac, cuadros compatibles con meningitis aséptica especialmente en pacientes portadores de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta de tejido conectivo). Depresión y otras reacciones psicóticas. En dosis altas rara vez ha producido en pacientes sensibles trastornos visuales, depresión respiratoria y euforia.

- *Piel:* ocasionalmente reacciones de hipersensibilidad, tales como exantema y prurito.

- *Riñón:* rara vez se ha descrito insuficiencia renal aguda, proteinuria, hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico y necrosis papilar.

- *Hígado:* ocasionalmente aumentos de las transaminasas. Rara vez hepatitis con y sin ictericia y fallo hepático fulminante.

- *Páncreas:* rara vez pancreatitis.

- *Sistema hematológico:* rara vez trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica y aplásica.

- *Sistema cardiovascular:* rara vez ángor e insuficiencia cardíaca.

- *Generales:* rara vez reacciones severas de hipersensibilidad que puede manifestarse como edema de glotis, crisis asmática y shock anafiláctico.

## SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas secundarios a sobredosis de diclofenac comprenden mareos, cefalea, hiperventilación, trastornos de la conciencia y en niños calambres mioclónicos. Pueden producirse además vómitos, epigastralgias, y hemorragias, así también como trastorno de la función renal y hepática. La intoxicación con codeína produce alteraciones del sensorio, coma, miosis, vómitos, cefaleas, retención urinaria y depresión respiratoria.

IF-2019-62901209-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO



extrema. Al examen físico cianosis, hipotonía muscular, piel fría, hiporreflexia, bradicardia con disminución de la tensión arterial.

En caso de sobredosis se recomienda la utilización de lavado gástrico y el empleo de carbón activado para disminuir la absorción del producto. El tratamiento se basa en medidas de apoyo especialmente de la función hemodinámica. La diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión son de escasa utilidad para la eliminación del diclofenac debido a su alta ligadura con proteínas plasmáticas. El efecto de la morfina es antagonizado por fármacos como la naloxona. En caso de no poder suministrarse tratamiento con antagonistas de la morfina se indica medidas sintomáticas como el decúbito lateral, asistencia respiratoria mecánica y tratamiento del shock. La dosis de naloxona es de 0.4 - 2 mg por vía i.v. Si no se dispone de esta droga puede emplearse levalorfan en dosis de hasta 2 mg i.v.

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.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

### **PRESENTACIÓN**

Envases con 10, 20, 30, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

### **FORMA DE CONSERVACIÓN**

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 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.

Certificado N° 47.974

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437  
APODERADO

IF-2019-62901209-APN-DGA#ANMAT



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-62486724 PROSP

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 08:18:37 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.15 08:18:38 -0300'