



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-58038393-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-58038393-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 prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BLOKIUIM B 12 IM / DICLOFENAC SODICO – BETAMETASONA - HIDROXOCOBALAMINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, DICLOFENAC SODICO 75 mg – BETAMETASONA (COMO FOSFATO DISODICO) 2 mg – HIDROXOCOBALAMINA (COMO SULFATO) 10 mg; aprobado por Certificado N° 58.232.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BLOKIUM B 12 IM / DICLOFENAC SODICO – BETAMETASONA - HIDROXOCOBALAMINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, DICLOFENAC SODICO 75 mg – BETAMETASONA (COMO FOSFATO DISODICO) 2 mg – HIDROXOCOBALAMINA (COMO SULFATO) 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-61399267-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-61399422-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.232 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-58038393-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.06.25 18:18:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.25 18:18:08 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
BLOKIUIM B 12 IM
DICLOFENAC SÓDICO 75 mg
BETAMETASONA (como fosfato disódico) 2 mg
HIDROXOCOBALAMINA (como sulfato) 10 mg

Solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada ampolla contiene: Diclofenac sódico 75,000 mg, Betametasona (como fosfato disódico) 2,000 mg, Hidroxocobalamina (como sulfato) 10,000 mg. *Excipientes:* alcohol bencílico 120,000 mg, propilenglicol 900,000 mg, metabisulfito de sodio 9,000 mg, sal disódica del ácido etilendiamintetraacético 0,300 mg, hidróxido de sodio 4,800 mg, agua para inyectable c.s.p. 3,000 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antiinflamatorio, antineurítico.

Código ATC: M01AB55

INDICACIONES

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

BLOKIUIM B12 IM contiene como uno de sus principios activos diclofenac, en su forma sódica, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica. El mecanismo de su acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el diclofenac inhibe ambas isoenzimas de las ciclooxigenasas conocidas actualmente (COXI y COX2). Se ha informado que el diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y de ácidos 5-hidroieicosaletetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. El diclofenac impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la

producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria. Su efecto analgésico se relaciona con la disminución de los mediadores de la vía nociceptiva, bloqueando la generación de impulsos a nivel periférico. Asimismo, se postula una acción central, de mecanismos no opioide, a nivel hipotalámico. Posee además un efecto antipirético vinculado con la disminución de la actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida. La betametasona es un antiinflamatorio esteroide. Los glucocorticoides fisiológicos (cortisona e hidrocortisona) son hormonas metabólicas esenciales: los corticoides sintéticos, como la betametasona, son utilizados principalmente por su potente efecto antiinflamatorio. A dosis alta, disminuye la respuesta inmunitaria. Su efecto metabólico y de retención sódica es menor que el de la hidrocortisona. La hidroxocobalamina (Vitamina B-12) actúa como coenzima en varias funciones metabólicas, incluyendo el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono y en la síntesis de las proteínas. Es necesaria en el crecimiento, replicación celular, hematopoyesis y en la síntesis de las nucleoproteínas y mielina, debido, en gran parte, a sus efectos sobre el metabolismo de la metionina, ácido fólico y ácido malónico. A dosis elevadas (farmacológicas), la experimentación clínica ha demostrado un marcado efecto antineurítico.

FARMACOCINÉTICA

Las concentraciones plasmáticas máximas de diclofenac se alcanzan aproximadamente a los 20 minutos de su administración intramuscular. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo que se obtiene luego de la inyección intramuscular es casi el doble de la que se obtiene por vía oral con dosis idénticas. La unión del diclofenac a las proteínas plasmáticas es de más del 99% y su volumen de distribución es de 0,12 – 0,17 l/kg.

Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración. En el líquido sinovial el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 horas. El clearance sistémico total del diclofenac en plasma asciende a 263±56 ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas. Diclofenac es metabolizado por el hígado y excretado por vía biliar y renal, principalmente como metabolitos en forma de glucuronatos o sulfatos. Solamente un 1% de la dosis eliminada por la orina corresponde a diclofenac libre; los conjugados representan un 5-10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5% de la dosis se elimina por la bilis. El metabolito principal en humanos es el 4-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 la orina. La eliminación del diclofenac y de sus metabolitos es rápida: alrededor del 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración. Los parámetros farmacocinéticos del diclofenac se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos, pero en pacientes con insuficiencia renal el fármaco y/o sus metabolitos pueden presentar acumulación (aunque sin significación clínica). Los pacientes con alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos.

Cuando se inyecta por vía intramuscular; la hidroxocobalamina se absorbe en forma completa, obteniéndose los niveles plasmáticos máximos aproximadamente 1 hora después de su administración. Una vez en la circulación sistémica, la hidroxocobalamina se une a proteínas transportadoras específicas, las transcobalaminas. Se han determinado tres transcobalaminas (Transcobalaminas I, II y III). La hidroxocobalamina fijada a la transcobalamina abandona rápidamente el plasma y se distribuye con preferencia en las células del parénquima hepático. En el adulto, hasta el 90% de las reservas de hidroxocobalamina se encuentran en el hígado. La bilis es la principal vía de excreción de la hidroxocobalamina. Las dos terceras partes de la hidroxocobalamina se excretan por vía biliar y se reabsorben luego por la mucosa ileal, formándose de este modo un ciclo enterohepático. El resto es eliminado por las materias fecales, pudiendo aumentar la cantidad de hidroxocobalamina en las mismas por la descamación de las células epiteliales del tubo digestivo y también por la síntesis efectuada por las bacterias presentes en el colon.

En condiciones normales, la excreción de hidroxocobalamina por la orina es muy escasa. Al aumentar progresivamente las dosis administradas, la filtración glomerular se torna cada vez más importante.

Luego de la administración intramuscular de betametasona fosfato disódico, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen en aproximadamente 60 minutos. Dentro del rango recomendado de dosificación terapéutica, su unión a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, es del 60-70%. El volumen de distribución de la betametasona es de $1,4 \pm 0,3$ l/kg. La vida media plasmática de la betametasona fosfato disódico administrada por vía oral o parenteral es 5 horas, siendo su vida media biológica de 36-54 horas, su depuración renal de $2,9 \pm 0,9$ ml/min/kg. Los ésteres de betametasona sufren hidrólisis a nivel tisular en el punto de inyección. La betametasona es metabolizada en el hígado al igual que otros glucocorticoides y es eliminada fundamentalmente por vía biliar, conjugada con ácido glucurónico.

Situaciones clínicas especiales

En la insuficiencia hepática y en el hipotiroidismo, el metabolismo de los glucocorticoides sufre un retardo significativo, el cual puede acentuar la acción farmacológica de la betametasona. Asimismo, tanto la hipoalbuminemia como la hiperbilirrubinemia pueden ocasionar concentraciones séricas elevadas, no deseadas del principio activo no unido a las proteínas. La vida media de eliminación de los glucocorticoides se prolonga durante el embarazo y la depuración plasmática es menor en el recién nacido que en el lactante y el adulto.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 ampollas por día, por vía intramuscular, por un período no mayor de 3 días salvo indicación médica.

Modo de aplicación: para disminuir al mínimo los riesgos de molestias en el lugar de inyección o efectos adversos locales, se recomienda cumplimentar cuidadosamente las reglas de aplicación de inyectables, en especial: cuidadosa asepsia del sitio de aplicación. Cuidar la asepsia durante la manipulación. Aplicar lo más profundamente posible. Inyectar en forma lenta. Masajear suavemente la zona para facilitar la distribución del líquido.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

La administración de corticoides puede favorecer el desarrollo de infecciones, la retención hidrosalina, la exacerbación de afecciones gastroduodenales acidopépticas.

Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE y/o corticoides: se recomienda una estrecha vigilancia médica de los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal.

Se aconseja tener precaución en pacientes tratados crónicamente con diclofenac, por la posibilidad de generarse enfermedad ulceropéptica y hemorragias digestivas y perforaciones, aún en ausencia de síntomas característicos previos del tracto digestivo superior. Los gerontes o pacientes debilitados, parecen tolerar menos las úlceras o hemorragias que otros individuos y la mayoría de los eventos adversos gastrointestinales de extrema gravedad se producen en esta población etaria.

Efectos hepáticos: pueden presentarse alteraciones en una o más pruebas hepáticas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias. Para el monitoreo de la lesión hepática, se recomienda el seguimiento de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP). Se observaron elevaciones de transaminasas con mayor frecuencia en pacientes artrósicos que en aquellos con artritis reumatoidea. Además de las elevaciones enzimáticas, reportadas en ensayos clínicos a los sistemas de

Farmacovigilancia, se han comunicado raros casos de reacciones hepáticas más severas, incluyendo compromiso hepatocelular con y sin ictericia. En base a la experiencia clínica, se deberían controlar las transaminasas dentro de la cuarta a octava semana, luego de haber iniciado un tratamiento continuado con diclofenac. Como ocurre con otros AINEs, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecieran los signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (por ej. náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, rash, eosinofilia), el tratamiento debe ser precautoriamente discontinuado.

Reacciones anafilactoides: como ocurre con otros AINE las reacciones anafilactoides: pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes del producto. No se recomienda su administración a pacientes con alergia a la aspirina o quienes experimentan rinitis con o sin pólipos nasales o quienes manifiestan broncoespasmo severo, luego de la ingesta de aspirina u otro AINE. Se han reportado reacciones extremadamente graves en tales pacientes.

Eventos trombóticos arteriales

Estudios clínicos con varios antiinflamatorios no esteroideos (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.

Enfermedad renal avanzada: en casos de enfermedad renal avanzada, todo tratamiento con AINE debe solamente iniciarse bajo estricto control de la función renal.

Embarazo: particularmente en la última etapa del embarazo, se recomienda evitar la administración de AINE, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

PRECAUCIONES

BLOKIUIM B 12 IM no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan similares principios activos u otros AINE. Previamente a su administración deben adoptarse medidas de precaución adecuadas, teniendo en cuenta si el paciente ha presentado reacciones de hipersensibilidad.

Retención hidrosalina y edemas: se ha observado diverso grado de retención hidrosalina incluso con edemas se ha observado en asociación con el uso de

antiinflamatorios, por lo que se recomienda precaución, especialmente en pacientes con antecedentes de descompensación cardíaca, hipertensión u otra patología que predisponga a retención hidrosalina.

Efectos renales: los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos bajo tratamiento diurético y los ancianos en general. En pacientes tratados con diclofenac raramente se han reportado casos aislados de nefritis intersticial y necrosis papilar. Una forma secundaria de compromiso renal, asociada con el uso de AINE se observa en pacientes con alteraciones tales como: reducción en el flujo plasmático renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal. En esos pacientes, la administración de un AINE resulta en un descenso dependiente de la dosis en la síntesis de prostaglandinas y secundariamente en una reducción del flujo plasmático renal, el cual puede precipitar una insuficiencia renal, cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento. Se han reportado casos aislados de insuficiencia renal significativa en pacientes que recibieron diclofenac, pero no se observó en más de 4000 pacientes en ensayos clínicos internacionales, durante los cuales los valores séricos de creatinina fueron rigurosamente vigilados. Hubo solamente 11 pacientes (0,3%) en los cuales los valores séricos de creatinina y urea fueron mayores a 2 mg/dl y 40 mg/dl, respectivamente, mientras se les administra diclofenac. Debido a que los metabolitos del diclofenac se eliminan primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente y eventualmente ajustar la dosis, a los pacientes bajo tratamiento con esta asociación, especialmente a los que presentan alteración significativa de la función renal.

Porfiria: debería evitarse el uso de diclofenac en pacientes con porfiria hepática, dado que, al igual que con otros AINE, existe la posibilidad de desencadenar crisis de esta patología, presumiblemente a través de la inducción de la sintetasa del precursor porfirínico, ácido delta aminolevulínico.

Meningitis aséptica: como otros AINE se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con diclofenac. Si bien lo más probable es que esto ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras 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 10% de los pacientes con asma pueden padecer crisis asmáticas desencadenadas por la aspirina (asma aspirinosensible). El uso de aspirina en pacientes con asma aspirinosensible, se ha asociado con episodios

de broncoespasmo, algunos incluso de extrema gravedad. Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINE, incluso broncoespasmo, el diclofenac no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

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

Interacciones medicamentosas

Diclofenac

- Anticoagulantes orales y heparina: el diclofenac podría aumentar su efecto.
Metotrexato: puede aumentar la toxicidad hematológica del metotrexato.
Diuréticos: puede disminuir la actividad de los diuréticos.
- Sulfonilureas: puede aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas.
Digoxina y/o litio: puede aumentar la concentración plasmática de digoxina y/o litio.
- Ciclosporina: puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.
- Ácido acetilsalicílico: el uso simultáneo con ácido acetilsalicílico reduce recíprocamente la biodisponibilidad.

Hidroxocobalamina (Vitamina B12)

- Alcohol (ingestión excesiva durante más de 2 semanas), aminosalicilatos, Colchicina (especialmente, en asociación con aminoglucósidos): pueden reducir la absorción de vitamina B12 en el tracto gastrointestinal.

- Antibióticos: pueden interferir con el método de ensayo microbiológico para las determinaciones de Vitamina B12 en suero y en eritrocitos, dando lugar a resultados falsamente bajos.
- Ácido fólico: en dosis elevadas y continuas, puede reducir las concentraciones de Vitamina B12 en sangre.

Betametasona

- Aspirina: disminución de la salicilemia.
- Anticoagulantes orales y heparina: disminuyen los efectos anticoagulantes.
Anticonceptivos orales: se incrementa la toxicidad del corticosteroide.
Antidepresivos tricíclicos: riesgo de psicopatías.

Hormonas (Estrógenos/Andrógenos): edema, aumento de peso.

Inmunosupresores: riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas (por ej.: tuberculosis).

Antidiabéticos orales e insulina: hiperglucemia por disminución de la tolerancia a los glúcidos.

Antihipertensivos: disminución del efecto antihipertensivo por retención hidrosalina.

Vacunas a virus atenuados: riesgo de enfermedad generalizada grave. Interferón alfa: riesgo de inhibición de su acción.

Inductores enzimáticos (por ej.: rifampicina, anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidona): disminución de la actividad de los corticoides.

Medicamentos que inducen "torsades de pointes" (Antiarrítmicos tipo amiodarona, bretilio, disopiramida, quinidinas, sotalol y no antiarrítmicos como astemizol, terfenadina, vincamina, pentamidina): la posible hipokalemia provocada por corticoides puede desencadenar el cuadro.

Digitálicos: la posible, hipokalemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Otros hipokalemiantes (ciertos diuréticos, ciertos laxantes estimulantes): efectos aditivos.

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

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

Embarazo, efectos teratogénicos:

Los estudios de reproducción que han sido publicados en ratones a los que 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. También existe riesgo de insuficiencia renal perinatal y oligohidramnios.

Parto y alumbramiento

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

Lactancia

Debido a las reacciones adversas potenciales que el producto puede ocasionar en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Uso pediátrico

Esta forma farmacéutica no es adecuada para niños menores de 12 años.

Uso en geriatría

No hubo diferencias en conjunto observadas entre eficacia, eventos adversos o perfiles cinéticos de gerontes comparados con adultos jóvenes. Como con otros AINE, es probable que los ancianos posean menor tolerancia a las reacciones adversas que los jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

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

Ocasionales: Incidencia 1-10%

- *Generales*: dolor abdominal, cefalea, retención hidrosalina, distensión abdominal. *Gastrointestinales*: diarrea, dispepsia, náusea, constipación, flatulencia, alteración de pruebas hepáticas. En <3% úlcera péptica con o sin perforación y/o sangrado.
- *Hidroelectrolíticos*: hipokalemia, retención de sodio con ocasional hipertensión arterial e incluso insuficiencia cardíaca congestiva.
- *Endocrinometabólicos*: irregularidades menstruales.
- *Sistema nervioso*: vértigo.
- *Piel*: rash, prurito.
- *Sentidos*: tinnitus.

Raras: Incidencia < 1%

- *Generales*: malestar general, edema de labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilactoides, casos aislados de anafilaxia y edema laríngeo. *Cardiovasculares*: hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva. *Gastrointestinales*: vómitos, ictericia, melena, estomatitis, sequedad de mucosas, hepatitis, pancreatitis. *Aisladamente*: lesiones esofágicas, necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal, colitis. *Hematológicas*: disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, púrpura. Aisladamente eosinofilia, anemia, neutropenia, agranulocitosis, pancitopenia. *Endocrinometabólicos*: disminución de la tolerancia a la glucosa, presentación de una diabetes latente. *Aisladamente*: síndrome de Cushing, hiposecreción de ACTH, atrofia corticosuprarrenal, detención del crecimiento en niños. *Sistema nervioso*: insomnio/somnolencia, depresión, ansiedad, diplopía, irritabilidad. Aisladamente: meningitis aséptica y convulsiones. *Respiratorio*: epistaxis, asma, edema laríngeo. *Piel y faneras*: alopecia, urticaria, dermatitis, angioedema. *Aisladamente*: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis ampollar. Sentidos: visión borrosa, escotoma, pérdida de la audición, disgeusia. Urogenital: proteinuria. Aisladamente: síndrome nefrótico, oliguria, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.

Musculoesqueléticos: aisladamente, atrofia muscular precedida por debilidad muscular, osteoporosis, fracturas óseas, necrosis aséptica de cabeza de fémur. Se han descrito efectos indeseables locales en el sitio de aplicación, tales como dolor post-inyección, induración y- excepcionalmente-abscedación y necrosis (estos últimos especialmente en sujetos diabéticos de edad avanzada). Dadas las características de brevedad que presentan en general los tratamientos, es escasa la posibilidad de aparición de estos efectos adversos.

Órganos de los sentidos: Para la betametasona, corioretinopatía central serosa.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 3, 5, 50 y 100 ampollas, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../..

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar desde 15°C hasta 30°C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 58.232

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-58038393- CASASCO - Prospectos - Certificado N58.232

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.11 12:53:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.11 12:53:11 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE
CONSULTE A SU MÉDICO
BLOKIUM B 12 IM
DICLOFENAC SÓDICO 75 mg
BETAMETASONA (como fosfato disódico) 2 mg
HIDROXOCOBALAMINA (como sulfato) 10 mg
Solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **BLOKIUM B 12 IM** 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.

FÓRMULA

Cada ampolla contiene: Diclofenac sódico 75,000 mg, Betametasona (como fosfato disódico) 2,000 mg, Hidroxocobalamina (como sulfato) 10,000 mg. *Excipientes:* alcohol bencílico, propilenglicol, metabisulfito de sodio, sal disódica del ácido etilendiamintetraacético, hidróxido de sodio, agua para inyectable.

¿Qué es BLOKIUM B 12 IM y para qué se usa?

Los principios activos de **BLOKIUM B 12 IM** son el diclofenac sódico, una droga que pertenece al grupo de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs); betametasona, un corticoide; e hidroxocobalamina (vitamina B12). **BLOKIUM B 12 IM** es un medicamento para aliviar el dolor y la inflamación y favorecer la regeneración nerviosa, que se usa para el tratamiento de afecciones musculoesqueléticas (de los huesos, articulaciones y músculos) agudas como lumbalgia (dolor de espalda), lumbociatalgia, y episodios de empeoramiento de trastornos reumáticos crónicos como artritis reumatoidea, osteoartritis (artrosis), espondilitis anquilosante (una forma de artritis que afecta las articulaciones de la columna vertebral) y gota.

Antes de usar BLOKIUM B 12 IM

Es importante que utilice la dosis más baja que alivie/controla el dolor y no debe emplear este medicamento más tiempo del necesario para controlar sus síntomas.

No use BLOKIUM B 12 IM si

- ✓ Si es alérgico /hipersensible) al diclofenac, la betametasona u otros corticoides, la vitamina B12 o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.
- ✓ Si es alérgico a la aspirina u otros analgésicos similares. Las reacciones pueden incluir dificultad para respirar, urticaria, congestión nasal o hinchazón de la cara.
- ✓ Si ha tenido una hemorragia o perforación de estómago o de intestino.
- ✓ Si padece una enfermedad grave del riñón o del hígado, asma, trastornos hemorrágicos, porfiria hepática o una insuficiencia cardíaca grave.
- ✓ Si está embarazada.
- ✓ Si es menor de 12 años
- ✓ Si sufre alteraciones de la coagulación.
- ✓ Si tienen problemas cardiovasculares, antecedentes de ataques cerebrales o riesgo de sufrir estas afecciones (por ejemplo, si tiene presión arterial o colesterol elevados, diabetes, o fuma).
- ✓ Si tiene infecciones, especialmente infecciones fúngicas (por hongos) sistémicas, infecciones por virus, particularmente herpes, varicela o sarampión, tuberculosis o reacción positiva a la tuberculina (reacción de Mantoux), infestación por Strongiloides (strongiloidiasis), o si ha sido recientemente vacunado.
- ✓ Si tiene colitis ulcerosa, inflamación de divertículos, anastomosis intestinales recientes, miastenia gravis, osteoporosis, diabetes, glaucoma (presión ocular) o antecedentes familiares de glaucoma, antecedentes de miopatía inducida por corticosteroides o epilepsia.
- ✓ Si padece inestabilidad emocional o tendencias psicóticas.

Tenga especial cuidado con BLOKIUM B 12 IM

BLOKIUM B 12 IM no debe ser administrado por vía intravenosa.

BLOKIUM B 12 IM, como todos los medicamentos que contienen antiinflamatorios no esteroides, se debe utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

La interrupción del tratamiento prolongado con corticoides no debe hacerse abruptamente, sino disminuyendo la dosis en forma gradual.

El tratamiento con **BLOKIUM B 12 IM** puede enmascarar algunos signos de infección (por ejemplo, fiebre). El uso prolongado de corticoides puede producir una disminución de la resistencia a las infecciones y la capacidad para su localización.

Los pacientes en tratamientos con corticosteroides, sobre todo en altas dosis, no deben ser vacunados, debido a la posibilidad de complicaciones neurológicas y disminución de la respuesta inmune.

El sarampión y la varicela pueden tener una evolución más severa, incluso fatal, en individuos tratados con corticosteroides.

De la misma manera, los corticosteroides deben ser usados con extrema precaución en pacientes con infestación conocida o sospechada por el parásito *Strongyloides*.

Se debe evitar el uso de **BLOKIUIM B 12 IM** en pacientes con tuberculosis activa. El uso en individuos con tuberculosis latente o con reacción positiva a la PPD requiere de una observación estrecha, ya que puede ocurrir una reactivación de la enfermedad.

Se han informado casos de potasio bajo en sangre con riesgo de arritmias cardíacas al iniciar el tratamiento con hidroxocobalamina, por lo que se debe controlar la concentración sérica de potasio. Consulte con su médico si presenta náuseas, fatiga, síntomas similares a la gripe, coloración amarillenta de piel y ojos o dolor en la parte alta del abdomen, ya que podrían representar un problema de hígado asociado o no con la administración del medicamento. También consulte inmediatamente con su médico si presenta dolor abdominal intenso o persistente, deposiciones de color negro o vómitos con sangre.

Los antiinflamatorios no esteroides como el diclofenac se pueden asociar con un aumento del riesgo de sufrir infarto de miocardio o accidentes vasculares cerebrales (eventos trombóticos arteriales), especialmente cuando se emplean en dosis altas y tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendado. Asimismo, este tipo de medicamentos pueden producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o presión arterial alta.

BLOKIUIM B 12 IM no debe ser utilizado durante el postoperatorio de cirugía de bypass coronario.

Toma simultánea de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Ciertos medicamentos pueden interferir con **BLOKIUIM B 12 IM**; en estos casos puede ser necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de ellos.

Es importante que informe a su médico especialmente si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- Aspirina u otros antiinflamatorios
- Anticoagulantes
- Digoxina

- Metotrexato
- Ciclosporina
- Litio
- Diuréticos
- Medicación para diabetes
- Medicamentos para la presión arterial
- Rifampicina o rifabutina
- Carbamazepina
- Fenitoína
- Primidona
- Fenobarbitona
- Aminoglutetimida
- Efedrina

Embarazo y lactancia

BLOKIUUM B 12 IM no debe emplearse durante el primer y segundo trimestre del embarazo salvo que el médico lo considere estrictamente necesario. **BLOKIUUM B 12 IM** no debe administrarse durante el tercer trimestre del embarazo porque puede ocasionar una alteración cardiovascular grave en el feto, con potencial muerte fetal. No se recomienda tampoco el uso de **BLOKIUUM B 12 IM** si usted está amamantando.

Conducción y uso de máquinas

A dosis normales, **BLOKIUUM B 12 IM**, no afecta la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, si nota somnolencia, vértigos, mareo o alteraciones de la visión evite conducir y manejar maquinarias.

¿Cómo usar BLOKIUUM B 12 IM?

Siga exactamente las instrucciones de administración proporcionadas por su médico. No se aplique **BLOKIUUM B 12 IM** en dosis más altas ni por más tiempo que lo indicado por el médico.

Administrar una a dos ampollas por día, exclusivamente por vía intramuscular profunda, (ej. en el cuadrante súperoexterno de la región glútea), en forma lenta.

La dosis máxima es de 2 ampollas por día.

No se aconseja el empleo de **BLOKIUUM B 12 IM** por un período mayor de 3 días sin una nueva indicación médica.

No se aconseja el uso de **BLOKIUUM B 12 IM** en pacientes menores de 12 años.

Uso apropiado del medicamento BLOKIU B 12 IM

Se olvidó de tomar BLOKIU B 12 IM

No se aplicarse una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Si olvida una dosis, aplíquese tan pronto pueda, excepto si ya casi es hora de la siguiente; luego vuelva a la pauta de administración habitual. Si olvidara varias dosis, consulte con su médico.

Efectos indeseables (adversos)

Al igual que todos los medicamentos, **BLOKIU B12 IM**, puede producir efectos adversos en algunas personas.

Los siguientes eventos adversos han sido reportados durante el tratamiento con los componentes del producto, sin implicar esto que todos ellos estén relacionados causalmente con el mismo.

-Diclofenac

Incidencia mayor que el 1% de los casos tratados. Relación causal probable.

Generales: dolor o calambres abdominales, cefaleas, retención de líquido, distensión abdominal.

Aparato digestivo: diarrea, trastornos digestivos, náuseas, constipación, flatulencia, alteraciones de exámenes de laboratorio hepáticos, úlcera péptica con o sin sangrado y perforación o hemorragia sin úlcera.

Sistema nervioso: vértigo.

Piel y apéndices: erupciones, picazón,

Sentidos especiales: zumbido de oídos.

Aparato cardiovascular: hipertensión arterial

Incidencia (menor al 1% de los casos tratados): malestar general, reacciones de tipo alérgico, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, vómitos, ictericia, melena, estomatitis aftosa, sequedad de boca y mucosas, diarrea sanguinolenta, hepatitis, pancreatitis con o sin hepatitis concomitante, disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, púrpura, niveles altos de urea, insomnio, depresión, fatiga, visión doble, ansiedad, irritabilidad, epistaxis, asma, edema laríngeo, alopecia, urticaria, eczema, dermatitis, angioedema, visión borrosa, alteraciones del gusto, pérdida reversible de la audición, escotomas, proteinuria.

-Betametasona

La betametasona, utilizada en las dosis recomendadas por períodos cortos (no más de dos semanas) es, en general, bien tolerada. Los siguientes efectos adversos se suelen observar con dosis elevadas y/o tratamientos prolongados.

Trastornos hidroelectrolíticos: retención de sodio, retención de líquidos, insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles, disminución del potasio en sangre, hipertensión.

Musculoesqueléticas: debilidad muscular, pérdida de masa muscular, osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, necrosis aséptica de la cabeza del húmero y del fémur, fracturas patológicas de huesos largos.

Gastrointestinales: úlcera péptica con o sin perforación o hemorragia, pancreatitis, distensión abdominal, esofagitis ulcerativa.

Dermatológicas: alteración de la cicatrización de heridas, piel fina y frágil, equimosis y petequias, eritema facial, aumento de sudoración, puede negativizar las pruebas de reacción cutánea.

Neurológicas: convulsiones, aumento de la presión intracraneana con edema de papila, vértigo, cefalea.

Endócrinas: irregularidades menstruales, síndrome de Cushing, supresión del crecimiento en niños, falta de respuesta suprarrenal e hipofisaria, particularmente en situaciones de estrés (trauma, cirugía, etc.), disminución de la tolerancia a los carbohidratos, aumento de los requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus, aparición de una diabetes mellitus subclínica.

Oftalmológicas: cataratas (subcapsular posterior), aumento de la presión intraocular, glaucoma, exoftalmos (ojos saltones), corioretinopatía central serosa (aparición de un punto ciego borroso y oscuro en el centro de la visión, distorsión de las líneas rectas, objetos que aparecen más pequeños o más alejados con el ojo afectado).

Metabólicas: catabolismo proteico (degradación de proteínas).

Con la administración parenteral se han observado, además: hiperpigmentación o hipopigmentación, atrofia cutánea y subcutánea, abscesos estériles.

-Hidroxocobalamina

Han ocurrido casos excepcionales de reacciones alérgicas luego de la administración inyectable.

Reacciones locales por inyecciones intramusculares

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. Se han descrito efectos indeseables locales en el sitio de aplicación, tales como dolor post-inyección, induración y excepcionalmente abscedación y necrosis. Si nota enrojecimiento, endurecimiento o dolor en la zona de aplicación, consulte inmediatamente con su médico.

¿Cómo conservar BLOKIUM B 12 IM?

- Conservar desde 15°C hasta 30°C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten

Presentación

Envases con 3, 5, 50 y 100 ampollas, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Si Ud. se aplica dosis mayores de BLOKIUM B 12 IM de las que debiera

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.

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 58.232

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-58038393- CASASCO - inf pacientes - Certificado N58.232

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.11 12:53:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.11 12:53:21 -03:00