

# Befol Plus®

## Diclofenac potásico-Paracetamol

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

### FÓRMULAS

**Befol Plus 50/300 mg:** cada comprimido recubierto contiene: Diclofenac potásico 50 mg, Paracetamol 300 mg. Excipientes autorizados: almidón de maíz, celulosa microcristalina, povidona K30, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, HPMC, PEG-6000, aceite de castor, talco, dióxido de titanio, c.s.

**Befol Plus 50/500 mg:** cada comprimido recubierto contiene: Diclofenac potásico 50 mg, Paracetamol 500 mg. Excipientes autorizados: almidón de maíz, celulosa microcristalina, Povidona K30, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, HPMC, PEG-6000, aceite de castor, talco, dióxido de titanio, azul brillante I.a., amarillo de quinoliná I.a., c.s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio, analgésico y antipirético no esteroide.

### INDICACIONES

Tratamiento sintomático a corto plazo (máximo 2 semanas) de procesos agudos en pacientes en quienes no haya resultado efectivo el tratamiento con la monoterapia: estados dolorosos y/o inflamatorios ginecológicos (por ejemplo, dismenorrea, anexitis, etc.) inflamación y dolores postoperatorios (por ejemplo, cirugía dental u ortopédica), Odontalgias. Estados inflamatorios y dolorosos posttraumáticos (por ejemplo, entorsis). Crisis de migraña. Aduyante en las infecciones inflamatorias otorinolaringológicas dolorosas severas (por ejemplo, faringitis, otitis). Síndromes vertebrales dolorosos. Reumatismo extraarticular.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

**Acción farmacológica:** Befol Plus contiene diclofenac potásico, un principio activo no esteroide dotado de propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, y paracetamol, que posee propiedades analgésicas y antipiréticas.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas forma parte esencial del mecanismo de acción del diclofenac. Las prostaglandinas juegan un papel importante en la génesis de la inflamación, el dolor y la fiebre. El mecanismo de acción del paracetamol no está tan claramente dilucidado.

Respecto a su acción analgésica, se ha demostrado que su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas es más potente a nivel central que a nivel periférico. La acción antipirética depende de la inhibición del efecto de los pirógenos endógenos sobre el centro hipotalámico de regulación de la temperatura. El paracetamol no tiene un efecto antilinfoagógico pronunciado y no afecta la hemostasia ni la mucosa gástrica.

**Farmacocinética:** absorción: la absorción del diclofenac es rápida y completa. Las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) se alcanzan usualmente entre los 20 y 60 minutos (T<sub>max</sub>) luego de la administración de un comprimido de 50 mg. La administración con las comidas no reduce la cantidad absorbida pero puede retardar la absorción.

Luego de la ingestión por vía oral, el paracetamol se absorbe rápida y completamente. La velocidad de absorción guarda una relación directa con la velocidad de vaciamiento gástrico. La ingestión simultánea de alimentos retarda la absorción.

**Distribución:** el diclofenac se une en un 99,7% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El paracetamol se distribuye de manera uniforme en los diversos líquidos corporales.

**Metabolismo:** la biotransformación del diclofenac se efectúa en parte por conjugación glucurónica de la molécula, por hidroxilación simple y múltiple, y por metoxilación que entrañan la formación de diferentes metabolitos fenólicos.

El paracetamol sigue dos vías metabólicas: eliminada en la orina como en la forma de conjugados glucurónicos y de sulfo-conjugados. Una pequeña fracción se transforma, con la intervención del citocromo P450 en un metabolito que sufre conjugación con glutatión. La cantidad de este metabolito aumenta las intoxicaciones masivas.

**Excreción:** la vida media plasmática terminal del diclofenac es de 1 a 2 horas alrededor del 60% de la dosis se elimina en las heces y menos del 1% como droga inalterada. El resto se elimina como metabolitos a través de la bilis en las heces.

El paracetamol se elimina en forma conjugada.

La vida media de dosis terapéutica de paracetamol es de 1 a 3 horas. Entre el 85 y 100% de la dosis se elimina en 24 horas.

### POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

**Befol Plus 50/500 y 50/300. Adultos:** la posología recomendada es de 2 a 3 comprimidos por día, preferentemente antes de las comidas.

En la dismenorrea primaria, la dosis diaria, que deberá ser adaptada caso por caso es, en general, de 1 a 3 comprimidos de Befol Plus por día. Es necesario comenzar el tratamiento ante la aparición de los primeros síntomas y, según la sintomatología, continuar durante algunos días.

En los casos de migraña se recomienda comenzar con una dosis inicial de 1 comprimido de Befol Plus ante

los primeros síntomas de la crisis migrañosa. Si al cabo de 2 horas no se ha conseguido un alivio satisfactorio del dolor, se puede administrar un segundo comprimido. Si es necesario se pueden ingerir comprimidos adicionales cada 4 a 6 horas.

En ningún caso se debe superar la dosis total diaria máxima de 4 comprimidos.

### CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de crisis de asma, urticaria o rinitis en respuesta a la aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos. Enfermedades inflamatorias intestinales como Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Trastornos graves de la función hepática. Trastornos graves de la función renal. Hiperbilirrubinemia hereditaria constitucional (enfermedad de Gilbert). Insuficiencia cardíaca grave. Tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de bypass coronario.

### ADVERTENCIAS

#### Efectos cardiovasculares. Eventos tromboticos cardiovasculares.

Pruebas clínicas de varios NSAIDs, COX-2 selectivos de hasta 3 años de duración han demostrado un incremento del riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares severos, infracciones miocárdiales y accidentes cardiovasculares, que pueden ser fatales. Todos los NSAIDs, tanto los COX-2 selectivos como los no selectivos, pueden tener riesgos similares. Aquellos pacientes con enfermedades o riesgos de factores para enfermedades cardiovasculares pueden estar en mayor peligro. Para minimizar el riesgo potencial de un efecto cardiovascular adverso en pacientes tratados con un NSAID, se debe usar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo de duración posible. Físicos y pacientes deben permanecer atentos al desarrollo de dichos eventos, aún ante la ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Los pacientes deben ser informados acerca de signos y/o síntomas de eventos cardiovasculares serios y los pasos a tomar si esto ocurre.

No hay evidencias consistentes de que el uso concurrente de aspirina mitiga el mayor riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares asociado con el uso de NSAID. El uso concurrente de aspirina y un NSAID sí incrementa el riesgo de serios eventos gastrointestinales. (ver "Advertencias gastrointestinales").

Dos estudios clínicos largos y controles de un NSAID selectivo para COX-2 en el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días luego de una cirugía bypass de arteria coronaria mostraron un incremento incidente de infarcción miocárdial y accidentes cardiovasculares, que pueden ser fatales.

#### Hipertensión

Los NSAIDs, incluyendo Befol Plus, pueden llevar a nuevos o incremento en casos preexistentes de hipertensión, cualquiera de los cuales puede contribuir a incrementar la incidencia de eventos cardiovasculares.

Los pacientes que están tomando tiazidas o diuréticos de asa pueden haber mostrado un debilitamiento en la respuesta de estas terapias cuando utilizaron NSAIDs al mismo tiempo. NSAIDs, incluyendo Befol Plus, deben ser utilizados con precaución en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe ser monitoreada de cerca durante el inicio del tratamiento con NSAID, y en el transcurso de la terapia.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva y edema:

La retención de fluidos y edema han sido observados en algunos pacientes medicados con NSAIDs, Befol Plus debe ser utilizado con precaución en pacientes con retención de fluidos e insuficiencias cardíacas.

#### Efectos gastrointestinales-riesgo de ulceración, sangrado y perforación:

Los NSAIDs, incluyendo Befol Plus pueden causar serios efectos gastrointestinales adversos, incluyendo inflamación, sangrado, úlceras y perforación del estómago e intestino grueso o delgado, que pueden ser fatales. Estos efectos adversos pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin advertencia. Los pacientes con compromiso de la función hepática deben recibir Befol Plus sólo si es estrictamente necesario y deben ser sometidos a una estrecha supervisión médica.

Las hemorragias gastrointestinales o las úlceras/perforaciones pueden tener consecuencias más graves en pacientes ancianos y producirse en cualquier momento del tratamiento, independientemente de la presencia de signos o síntomas o antecedentes de dichas alteraciones. En los raros casos en que se produzca una ulceración o hemorragia gastrointestinal, es necesario interrumpir el tratamiento con Befol Plus. Dada la importancia de las prostaglandinas en el mantenimiento de la perfusión renal, se debe tener especial precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal, en los pacientes ancianos, en aquellos tratados con diuréticos o en los que presenten una reducción del volumen de líquido extracelular, como por ejemplo en la fase pre-operatoria o post-operatoria de cirugía mayor. Por esta razón se recomienda controlar la función renal en estos casos. La interrupción del tratamiento lleva por lo general al retorno de la función renal al nivel previo.

El consumo prolongado de analgésicos, en particular la combinación de varios principios activos, puede provocar lesiones renales persistentes con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Se recomienda precaución en los pacientes muy añosos, en los cuales se debe administrar la dosis mínima eficaz, sobre todo si están debilitados o tienen bajo peso.

Como con otros AINEs, se pueden producir aumentos de una o más enzimas hepáticas con el tratamiento con diclofenac. Este fenómeno, que ha sido observado en el curso de los estudios clínicos, puede observarse en alrededor del 15% de los pacientes, pero raramente se acompaña de manifestaciones clínicas. Se desconoce la importancia clínica de este fenómeno. En la mayor parte de los casos, se trata de una elevación ligeramente por encima de los valores normales. Ocasionalmente (en un 2,5% de los casos) se observan elevaciones moderadas de las enzimas hepáticas ( $\geq 3 \times$  el límite superior normal). La frecuencia de elevaciones marcadas ( $\geq 8 \times$  el límite superior de los valores normales) no excede el 1%. Las elevaciones de las enzimas hepáticas son generalmente reversibles con la interrupción del tratamiento. Befol Plus se recomienda solamente para tratamientos de corta duración (máximo 2 semanas). Se recomienda prudencia en los pacientes afectados de porfiria hepática, dado que el diclofenac puede desencadenar una crisis.

Se aconseja precaución en caso de consumo excesivo de alcohol. El alcohol puede aumentar la hepatotoxicidad del paracetamol, notablemente en caso de enfermedades alimentarias concomitantes. En estos casos, incluso dosis terapéuticas de paracetamol pueden provocar daño hepático.

En caso de tratamiento prolongado (no recomendado), se debe controlar el hemograma, como con todos los AINEs altamente activos. Es posible una inhibición transitoria de la agregación plaquetaria con todos los medicamentos de esta clase, por lo que se aconseja una supervisión estrecha en pacientes con alteraciones de la coagulación. En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, el paracetamol puede provocar anemia hemolítica, así como en pacientes que reciben simultáneamente drogas potencialmente hepatotóxicas o inductoras de enzimas hepáticas.

Dadas sus propiedades farmacodinámicas, los antiinflamatorios no esteroideos pueden enmascarar algunos signos o síntomas de procesos infecciosos.

Como en otros medicamentos que contienen AINEs, en raros casos pueden producirse reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides), incluso en ausencia de exposición previa. Los pacientes deben ser advertidos que, con el consumo prolongado de analgésicos, se pueden manifestar cefaleas que llevan a la toma de esos mismos medicamentos y al mantenimiento de la cefalea (cefalea debida a analgésicos).

En caso de que ocurrieran vértigos, problemas visuales u otro tipo de trastornos del sistema nervioso central, no se aconseja conducir vehículos ni utilizar maquinarias.

## PRECAUCIONES

**Interacciones medicamentosas:** la potencial hepatotoxicidad del paracetamol es aumentada por los inductores enzimáticos como el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina, la isoniacida y la rifampicina. Los agentes que retardan (por ejemplo, la propanetina) o que aceleran (por ejemplo, la metoprolamida) el vaciamiento gástrico, pueden disminuir o acelerar, respectivamente, la velocidad de absorción del paracetamol.

**Alcohol:** ver "Advertencias".

**Litio y digoxina:** el diclofenac puede aumentar las concentraciones plasmáticas de litio y digoxina.

**Diuréticos:** ciertos AINEs (incluyendo el diclofenac), pueden inhibir la acción de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hiperkalemia, por lo que se requiere medir con frecuencia la kalemia.

**AINEs:** la administración concomitante de otros AINEs por vía sistémica puede aumentar la frecuencia de efectos indeseables.

**Anticoagulantes:** los estudios clínicos no indican que el diclofenac influya sobre el efecto de los anticoagulantes, pero se han informado casos aislados de hemorragias en pacientes tratados simultáneamente con diclofenac y anticoagulantes, por lo que se recomienda una estrecha vigilancia clínica en estos casos.

**Antidiabéticos:** los ensayos clínicos han demostrado que el diclofenac se puede administrar concomitantemente con antidiabéticos orales sin modificar su efecto clínico. Sin embargo, se han informado casos aislados de efectos hipoglucémicos e hiperglucémicos en presencia de diclofenac, por lo que puede ser necesaria la modificación de la posología de la medicación hipoglucémica.

**Metotrexato:** se recomienda prudencia cuando se administran AINEs menos de 24 horas antes o después de la administración de metotrexato, ya que la concentración sanguínea y la toxicidad del metotrexato pueden aumentar.

**Ciclosporina:** la nefrotoxicidad de la ciclosporina puede aumentar debido a los efectos de los AINEs sobre las prostaglandinas renales.

**Antibióticos del grupo de las quinolonas:** se han informado casos aislados de convulsiones que podrían atribuirse al uso concomitante de AINEs y quinolonas.

**Cloranfenicol:** la vida media de eliminación del cloranfenicol es prolongada 5 veces por el paracetamol.

**Salicilamida:** prolonga la vida media del paracetamol y puede aumentar la presencia de metabolitos hepatotóxicos.

**Clorzoxazona:** con la administración simultánea de paracetamol y clorzoxazona, aumenta la hepatotoxicidad de ambas sustancias.

**Zidovudina:** cuando se administra con paracetamol, aumenta la tendencia a la neutropenia.

**Interacciones con pruebas de laboratorio:** La toma de paracetamol puede alterar la determinación de ácido úrico en sangre por el método del ácido fosfotúngstico y la determinación de la glucemia mediante el método de la glucosa oxidasa-peroxidasa.

**Embarazo y lactancia:** primer y segundo trimestre: categoría B.

Los estudios en animales no han revelado riesgo para el feto, pero no se dispone de estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas.

Tercer trimestre: categoría D.

No se debe prescribir **Befol Plus** durante el último trimestre del embarazo, debido al riesgo eventual de cierre prematuro del conducto arterioso y de inercia uterina.

El paracetamol pasa a la leche materna, donde alcanza una concentración similar a la del plasma de la madre. Se desconocen las consecuencias nocivas que podría tener para el lactante.

Luego de la administración de 50 mg cada 8 horas, el diclofenac pasa en pequeñas cantidades a la leche materna.

## REACCIONES ADVERSAS

**Tracto gastrointestinal:** ocasionalmente: dolor epigástrico, otros problemas gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, cólicos abdominales. Dispepsia, flatulencia, anorexia.

Raramente: hemorragia gastrointestinal (hematemesis, melena, diarrea sanguinolenta), úlceras gastrointestinales con o sin hemorragia/perforación.

En casos aislados: estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, estenosis intestinales (diafragmas), trastornos del tracto gastrointestinal inferior, tales como: colitis hemorrágica inespecífica, constipación, pancreatitis.

**Sistema nervioso:** ocasionalmente: cefalea, mareos o vértigo.

Raramente: atenia.

En casos aislados: trastornos de la sensibilidad incluyendo parestias, trastornos de la memoria, desorientación,

insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

**Órganos de los sentidos:** en casos aislados: trastornos de la visión (disminución de la agudeza visual, diplopia), disminución de la agudeza auditiva, zumbido de oídos, trastornos gustativos.

**Piel:** ocasionalmente: erupciones cutáneas.

Raramente: urticaria.

En casos aislados: erupción bullosa, eczema, eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrolisis epidérmica tóxica), eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacciones de fotosensibilidad y purpura, incluyendo purpura alérgica.

**Riñón:** raramente: edema.

En casos aislados: insuficiencia renal aguda, hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.

**Hígado:** frecuentes: aumento de transaminasas séricas (ALT, AST), ocasionalmente aumento moderado ( $\geq 3$  x el límite normal superior), o incluso marcado ( $\geq 8$  x el límite superior de los valores normales) (ver "Advertencias").

Raras: hepatitis acompañada o no de ictericia; en casos aislados: hepatitis fulminante.

**Sangre y órganos hematopoyéticos:** raramente: trombocitopenia, incluso de origen alérgico, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, neutropenia, anemia hemolítica; en casos aislados: anemia aplásica.

**Reacciones de hipersensibilidad:** ocasionalmente: reacciones cutáneas de eritema y urticaria con enrojecimiento de la piel.

Raramente: reacciones alérgicas de tipo anafilácticas/anafilactoides tales como edema de Quincke, disnea, broncoespasmo, sudoración, náuseas, caída de la presión arterial que puede llevar al shock. Un 5% - 10% de las personas presentan una intolerancia al ácido acetilsalicílico (aspirina) que se manifiesta, por ejemplo, en la forma de asma inducida por aspirina (asma inducida por analgésicos); esta reacción puede ser también provocada por el paracetamol, el diclofenac y otros AINEs (ver "Contraindicaciones").

En casos aislados: vasculitis, neumopatía inmunológica.

**Aparato cardiovascular:** en casos aislados: eventos trombóticos, palpitaciones, dolor torácico, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y edema.

## SOBREDOSIFICACIÓN

Luego de una dosis oral de 7,5–10 g de paracetamol en adultos y de 150–200 mg/kg de paracetamol en niños, se observan signos de toxicidad aguda a nivel de las células hepáticas y de los túbulos renales. En pacientes predispuestos, por ejemplo, en casos de alcoholismo o de disminución de la reserva de glutatión debida a carencias alimentarias, los signos de intoxicación se pueden presentar con dosis aun menores. La hepatotoxicidad del paracetamol está en relación directa con la concentración plasmática, y puede manifestarse por un cuadro que incluye trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolores abdominales, anorexia), malestar general, hepatomegalia, valores de transaminasas elevados, valores de bilirrubina elevados, tiempo de protromboplastina prolongado y, en sobredosis severas, ictericia, hipoglucemia, coma hepático.

**Tratamiento:** se debe aplicar un tratamiento eficaz inmediatamente ante la sospecha de una intoxicación, tomando las siguientes medidas:

Lavado gástrico (dentro de las 2 primeras horas) seguido de la administración de carbón activado. Administración oral de N-acetilcisteína. En caso que la administración oral del antídoto no sea posible (por ejemplo, por vómitos intolerables o deterioro de la conciencia) se puede recurrir a la vía endovenosa.

Medir la concentración plasmática de paracetamol (antes de transcurridas 4 horas de la ingesta). Las complicaciones tales como hipotensión, insuficiencia renal, cólicos, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria requieren vigilancia clínica y tratamiento sintomático.

Probablemente la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión no sean de utilidad para acelerar la eliminación de las drogas.

**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**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777**

**Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115**

**Hospital de Pediatría Sor María Ludovica: (0221) 451-5555**

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO CONSULTE A SU MÉDICO. ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

## CONSERVACIÓN

**Conservar en su envase original a temperatura ambiente, (preferentemente entre 15 y 30°C) al abrigo de la luz. Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

## Presentaciones

Envases conteniendo 10, 20, 30, 500\* y 1000\* comprimidos recubiertos.

\* Uso hospitalario.



Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54314

Biotenk S.A. Zuviria 5747 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dirección Técnica: Silvia G. Balanian - Farmacéutica

Fecha de última revisión: Febrero de 2008