

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	BERIFEN® 50 LACTAB (Diclofenaco sódico)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta entérica
<b>Fortaleza:</b>	50 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 blísteres PVC/PVDC/AL con 10 tabletas entéricas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ACINO PHARMA, A.G., Liesberg, Suiza.
<b>Fabricante, país:</b>	ACINO PHARMA, A.G., Aesch, Suiza.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-10-073-M01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	10 de mayo de 2010
<b>Composición:</b>	Cada tableta entérica contiene:
	Diclofenaco sódico 50,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30°C.

### Indicaciones terapéuticas:

Procesos, reumáticos inflamatorios y degenerativos, articulares y extraarticulares.  
Crisis aguda de gota.  
Procesos inflamatorios y dolorosos como consecuencia de traumatismos o intervenciones quirúrgicas.  
Estados inflamatorios y/o dolorosos en ginecología.  
Como coadyuvante en casos de infecciones agudas dolorosas e inflamatorias a nivel de garganta nariz y oídos

### Contraindicaciones:

Úlcera gastroduodenal.  
Hipersensibilidad al diclofenaco o a alguno de sus excipientes.  
Pacientes con antecedentes de crisis asmática, urticaria o rinitis aguda reactivos al ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la prostaglandina-sintetasa.

### Precauciones:

Embarazo. No debe ser administrado, especialmente durante el 3er trimestre.  
Lactancia.  
Pacientes con trastornos gastrointestinales, antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.  
Disfunción hepática.

Ancianos.

Pueden aumentar los niveles de las enzimas hepáticas.

Porfiria hepática.

Disfunción cardíaca y renal.

Tratamiento con diuréticos.

Deshidratación.

Realizar control de la funciones renal y hepática y del cuadro hemático.

Pacientes con problemas de coagulación.

No se recomienda su administración Puede enmascarar los síntomas de infección.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Este medicamento debe ingerirse sin masticar, con un vaso de agua antes de las comidas.

### **Efectos indeseables:**

Como con todos los AINE, incluido el diclofenaco, está indicada una vigilancia médica y mayor cautela al prescribir Berifén a pacientes con síntomas que indican trastornos gastrointestinales o a pacientes con señales de antecedentes de úlceras, hemorragias o perforaciones gástricas o intestinales (véase «Efectos adversos»). El riesgo de hemorragias gastrointestinales es mayor si se administran dosis más altas de los AINE, esto también es válido para pacientes con antecedentes de úlceras, sobre todo en caso de complicaciones adicionales como hemorragias y perforaciones pero también en pacientes ancianos.

Para disminuir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en pacientes con antecedentes de úlceras, sobre todo en caso de complicaciones adicionales como hemorragias y perforaciones pero también en pacientes ancianos, debe instaurarse y mantenerse un tratamiento con la dosis mínima eficaz.

#### Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: aumento de los niveles de las transaminasas.

Raras: hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática.

Muy raras: hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción cutánea.

Raras: urticaria.

Muy raras: exantema buloso, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson, síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica), dermatitis exfoliativa, caída del cabello, fotosensibilidad, púrpura, púrpura alérgica, prurito.

#### Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: retención de líquidos, edema, hipertensión.

Muy raras: insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes: cápsulas rectales: irritación local.

Raras: edema.

Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos indican que la aplicación de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo puede estar relacionada con un riesgo mayor de accidentes tromboembólicos arteriales (p. ej. infarto de miocardio o derrame cerebral) (véase «Advertencias y precauciones de empleo»).

### **Posología y método de administración:**

En general se recomienda adaptar la dosis a las condiciones individuales de cada paciente y administrar la dosis eficaz más baja durante el tiempo más corto posible.

Los comprimidos y cápsulas deben ingerirse sin masticar con un vaso de agua antes de las comidas.

#### Adultos

Berifén - 25 / 50 Lactab, Berifén - 50 / 100 Rectocaps

La dosis diaria inicial es habitualmente de 100 - 150 mg. En casos leves y para una terapia a largo plazo son suficientes 75 - 100 mg / d en la mayoría de los casos.

Generalmente, la dosis diaria se divide en 2 a 3 tomas.

Para prevenir el dolor nocturno y la rigidez matinal puede administrarse una cápsula rectal antes de acostarse combinada con comprimidos durante el día (hasta una dosis diaria máxima de 150 mg).

En caso de dismenorrea primaria, la dosis diaria debe ajustarse individualmente a cada caso, siendo por lo general de 50 - 150 mg. Debe elegirse una dosis inicial de 50 - 100 mg, y en caso de necesidad, se aumentará hasta una dosis máxima de 200 mg diarios durante el curso de varios ciclos menstruales. La terapia debe iniciarse cuando aparezcan los primeros síntomas y debe continuarse durante algunos días, dependiendo de los síntomas.

Las cápsulas rectales deben introducirse profundamente en el recto, preferentemente después de una deposición.

El tratamiento de la jaqueca con Berifén cápsulas rectales debe iniciarse con una dosis de 100 mg al primer signo de una crisis aguda inminente. En caso necesario puede completarse el tratamiento en el mismo día con cápsulas rectales hasta alcanzar una dosis de 100 mg. Si fuese necesario continuar el tratamiento el día siguiente, deberá limitarse la dosis diaria máxima a 150 mg y administrarse en dosis parciales

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Las siguientes interacciones se observaron tras la administración de Berifén / Berifén retard y / u otras formas farmacéuticas del diclofenaco. Litio

Si se administra simultáneamente, el diclofenaco puede incrementar las concentraciones plasmáticas de litio. Se recomienda efectuar un control de los niveles séricos de litio.

#### Digoxina

Si se administra simultáneamente, el diclofenaco puede incrementar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda efectuar un control de los niveles séricos de digoxina.

#### Diuréticos y antihipertensivos

Como con otros AINE, el uso simultáneo del diclofenaco con diuréticos o antihipertensivos (p. ej. betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) puede provocar una disminución del efecto antihipertensivo. Por ello debe administrarse toda politerapia con precaución y vigilarse regularmente la tensión arterial de los pacientes, sobre todo en ancianos. Los pacientes deben hidratarse de forma adecuada y debe vigilarse de forma regular la función renal después de instaurar la politerapia, sobre todo en caso de diuréticos e inhibidores de la ECA, ya que éstos aumentan el riesgo de nefrotoxicidad. El tratamiento simultáneo con medicamentos ahorradores de potasio puede provocar niveles séricos elevados de potasio, por lo cual éstos deben controlarse frecuentemente (véase «Advertencias y precauciones de empleo»).

#### Otros AINE y corticosteroides

La administración simultánea de diclofenaco con diferentes AINE sistémicos o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos adversos gastrointestinales (véase «Advertencias y precauciones de empleo»).

#### Anticoagulantes y antitrombóticos

Debe actuarse con precaución ya que la administración simultánea podría aumentar el riesgo de hemorragias (véase «Advertencias y precauciones de empleo»).

Aunque los estudios clínicos no parecen indicar que el diclofenaco influya en el efecto de los anticoagulantes, existen informes aislados sobre un riesgo aumentado de hemorragias tras el uso simultáneo de diclofenaco y anticoagulantes, Por ello se recomienda en estos casos una vigilancia estrecha.

#### Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)

La administración simultánea de AINE sistémicos, incluido el diclofenaco, e ISRS puede aumentar el riesgo de hemorragias gastrointestinales (véase «Advertencias y precauciones de empleo»).

#### Agentes antidiabéticos

Los estudios clínicos han demostrado que el diclofenaco puede ser administrado simultáneamente con antidiabéticos orales sin afectar a la acción clínica de aquéllos. No obstante, se ha informado de casos aislados de reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas después de la administración de diclofenaco, lo cual hizo necesario adaptar la dosificación de los agentes antidiabéticos. Por ello se recomienda como precaución el control de los niveles séricos de glucosa durante la politerapia. Metotrexato

Debe tenerse especial precaución al administrar AINE, incluido el diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que pueden aumentar los niveles séricos y la toxicidad del metotrexato.

#### Ciclosporina

El efecto del diclofenaco, igual que el de los demás AINE sobre las prostaglandinas de los riñones puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Por ello deben administrarse dosis más bajas que a pacientes que no reciben ciclosporina.

#### Antibióticos quinolonas

Se ha informado de casos aislados de convulsiones, que posiblemente se debieron a la administración simultánea de quinolonas con AINE.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede impactar de forma negativa el embarazo y / o el desarrollo embrionario y fetal. Los resultados de estudios epidemiológicos indican un riesgo aumentado de abortos, malformaciones cardíacas y gastrosquisis después del uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en la fase inicial del embarazo. Se asume que la dosis y la duración de la terapia condicionan el riesgo.

En animales se demostró que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas aumenta los abortos preimplantatorios y postimplantatorios, así como la letalidad embrionaria y fetal. Además se notificaron en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis incidencias aumentadas de diversas malformaciones, incluyendo malformaciones cardiovasculares. Durante los primeros dos trimestres del embarazo debe administrarse el diclofenaco solamente si es absolutamente necesario. En mujeres que están intentando concebir o en mujeres embarazadas debe reducirse la dosis y la duración del tratamiento al mínimo posible.

El diclofenaco está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo. Todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas entrañan los siguientes riesgos:

Para el feto:

Toxicidad cardiopulmonar (cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar)

Trastornos de la función renal que progresan a una insuficiencia renal con oligohidramnios.

Para la madre y el bebé:

Posible prolongación del tiempo de hemorragias, un efecto inhibitor de la agregación plaquetaria que puede producirse incluso a dosis muy bajas;

Inhibición de las contracciones uterinas causando un retraso o prolongación del parto.

Lactancia

Los AINE pasan a la leche materna. Por ello las mujeres que amamantan no deben tomar diclofenaco, si la terapia es indispensable, debe elegirse la lactancia artificial.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Los pacientes que tras tomar Berifén / Berifén retard experimenten trastornos de la visión, aturdimiento, mareo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, no deberán conducir vehículos ni manejar maquinaria.

### **Sobredosis:**

Síntomas

No existe ningún cuadro clínico típico tras una sobredosis de diclofenaco. Una sobredosis puede provocar síntomas como vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, aturdimiento, acúfenos o convulsiones. En caso de una intoxicación grave puede producirse una insuficiencia renal aguda o insuficiencia hepática aguda.

Medidas terapéuticas

El tratamiento de una intoxicación aguda con AINE, incluido el diclofenaco, suele consistir en tratamientos sintomáticos y de apoyo, los cuales deben iniciarse en caso de complicaciones como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, trastornos gastrointestinales y depresión respiratoria.

Es improbable que medidas específicas como la diuresis forzada, diálisis hemoperfusión sean útiles para la eliminación de los AINE, incluido el diclofenaco, ya que estos presentan una alta ligadura a proteínas y una metabolización sustancial.

Puede considerarse el tratamiento con carbón activado tras la ingesta de una sobredosis potencialmente tóxica y la descontaminación gástrica (inducción de vómitos, lavado gástrico) tras la ingesta de una sobredosis potencialmente mortal.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Berifén contiene sal de sodio de diclofenaco, un principio activo no esteroideo con marcadas propiedades antirreumáticas, antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

La parte más importante del mecanismo de acción es la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas que pudo demostrarse en experimentos. Las prostaglandinas contribuyen de manera importante al desarrollo de inflamaciones, dolor y fiebre. En concentraciones que corresponden a los valores que se alcanzan en el cuerpo humano, Berifén no causa in vitro la supresión de la biosíntesis de los proteoglicanos en el cartílago.

Eficacia clínica

En el tratamiento de las enfermedades reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas son responsables de un alivio importante en cuanto al dolor de reposo, dolor

durante el movimiento, rigidez matutina, articulaciones hinchadas así como de un incremento de la capacidad funcional.

Berifén disminuye rápidamente el dolor espontáneo así como el dolor durante el movimiento y alivia la hinchazón y el edema inflamatorio en caso de inflamaciones postraumáticas y postoperatorias.

En estudios clínicos se demostró el marcado efecto analgésico en caso de dolores moderados y fuertes no reumáticos. En caso de dismenorrea primaria puede aliviar el dolor y reducir además la gravedad de la hemorragia.

Berifén (cápsulas rectales) ejerce un efecto favorable sobre los síntomas de la jaqueca.

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

#### **Absorción**

Tras el tránsito gástrico, el diclofenaco en forma de comprimidos gastrorresistentes se absorberá por completo. Aunque la absorción es rápida, su inicio puede retrasarse debido al recubrimiento gastrorresistente de los comprimidos. La concentración plasmática máxima media de 1,5 µg / l (5 µmol / l) se alcanza tras un promedio de 2 horas después de la administración de un comprimido de Berifén - 50 Lactab.

Cuando se ingiere un comprimido con o después de la comida, su paso por el estómago es más lento que cuando se administra antes de la comida. Sin embargo, la cantidad total absorbida de diclofenaco es la misma.

#### **Distribución**

El diclofenaco se une en un 99,7% a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina (99,4%). Es posible calcular el volumen de distribución aparente que en este caso es de 0,12 - 0,17 l / kg.

El diclofenaco pasa al líquido sinovial, donde se alcanzarán las concentraciones máximas de 2 a 4 horas después de obtener los valores plasmáticos máximos. El tiempo medio de eliminación aparente desde el líquido sinovial es de 3 a 6 horas. Dos horas después de alcanzarse la concentración plasmática máxima, la concentración del principio activo en el líquido sinovial ya es más alta que en el plasma, y sigue siendo más alta durante un máximo de 12 horas.

#### **Metabolismo**

La biotransformación del diclofenaco se produce en parte por medio de la glucuronización de la molécula original, pero principalmente por hidroxilación y metoxilación simple y múltiple. De este modo se forman varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-diclofenaco, 4'-hidroxi-diclofenaco, 5-hidroxi-diclofenaco, 4',5-dihidroxi-diclofenaco y 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco) que en gran parte se conjugarán con el ácido glucurónico. Dos de los metabolitos fenólicos resultantes presentan actividad farmacológica, aunque ésta es sensiblemente menor que la del diclofenaco.

#### **Eliminación**

La eliminación plasmática de diclofenaco se realiza con un aclaramiento sistémico de  $263 \pm 56$  ml / min (media  $\pm$  DS). La semivida terminal es de 1 a 2 horas. Cuatro de los metabolitos resultantes, entre los cuales se encuentran los dos metabolitos con actividad farmacológica, poseen una semivida corta, de una a tres horas. Sin embargo, el metabolito prácticamente inactivo 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco tiene un tiempo de semivida considerablemente más largo.

Alrededor del 60% de la dosis administrada se elimina por vía renal en forma de metabolitos y menos del 1% en su forma inalterada. El resto de la dosis se elimina como metabolitos a través de la bilis y las heces. Cinética en grupos especiales de pacientes

En pacientes de edad avanzada no se han observado diferencias significativas en cuanto a su absorción, metabolización y eliminación.

En pacientes con insuficiencia renal, las propiedades cinéticas de una dosis única no muestran una acumulación del principio activo inalterado con un régimen de dosificación habitual. En caso de un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml / min, el nivel plasmático teórico de los metabolitos en el estado estacionario es aproximadamente cuatro veces mayor que en las personas sanas. No obstante, los metabolitos son eliminados finalmente por vía biliar.

En caso de una función hepática disminuida (hepatitis crónica, cirrosis hepática compensada), la cinética y la metabolización del diclofenaco transcurren igual que en pacientes con función hepática normal.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Método de disposición o destrucción:

Respete los reglamentos locales/nacionales relativos a /a disposición de desechos.

Incinerere en una instalación certificada y calificada con incinerador para desechos especiales con depuración de gases de combustión.

El empaque del producto se descartara como desecho industrial

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2015.