

Mefenámico, ácido

septiembre 5th, 2008

Especialidades: COSLAN (250 mg. 20 caps.)

ACCION Antiinflamatorio no esteroídico (AINE), derivado antranílico (fenamato), que actúa impidiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante la inhibición inespecífica, no competitiva y reversible de la actividad ciclooxigenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas. Los derivados antranílicos se caracterizan por el predominio de los efectos analgésico y antipirético sobre el antiinflamatorio. La incidencia de efectos adversos de este grupo suele ser mayor que la de otros grupos de AINE. La diarrea es un efecto adverso frecuente.

FARMACOCINETICA - Absorción: el ácido mefenámico, es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal. La administración oral de una dosis única de 1g de ácido mefenámico en adultos sanos, provoca una concentración plasmática de 10-20 mcg/mL a las 2-4 horas (Tmax). La administración oral de 1 gramo 4 veces al día, hace que se alcancen concentraciones estables de 20 mcg/mL al segundo día. - Distribución: El grado de unión a proteínas plasmáticas es superior al 90%. El volumen de distribución es de 1.06 L/kg. No se sabe si atraviesa la placenta. Se distribuye en la leche materna en muy pequeña cantidad. - Metabolismo: el ácido mefenámico se metaboliza principalmente en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos (3'-hydroximetil y 3'- carboxi derivados). - Eliminación: el 52% de la dosis de mefenámico se excreta en orina de forma metabolizada y como ácido conjugado. El 20% de la dosis es excretada en heces. La semivida de eliminación es de 2-3 h. El ácido mefenámico no es aparentemente dializable.

INDICACIONES - Dolor: leve o moderado. - Tratamiento de las alteraciones musculoesqueléticas agudas: bursitis, sinovitis, capsulitis, esguince u otros tipos de lesiones. - Dismenorrea, menorragia. - Fiebre. Como antipirético en la fiebre asociada a infección en niños. Sin embargo, este fármaco no debe ser utilizado como fármaco de elección como antipirético por sus elevados efectos adversos.

POSOLOGIA Oral. Adultos y mayores de 14 años: 500 mg/8 h, pudiendo reducir a 250 mg/6 h si no se tolera la dosis anterior. Dismenorrea y menorragia: empezar con el comienzo de la menstruación y continuar 2-3 días o hasta que cesen los síntomas.

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN: La duración total del tratamiento no debe exceder una semana. La administración oral debe realizarse conjuntamente con las comidas, para reducir la posible intolerancia digestiva.

CONTRAINDICACIONES - Reacciones de hipersensibilidad: Hipersensibilidad conocida al ácido mefenámico o a otros derivados del fenamato. - Pacientes con antecedente de alergia a salicilatos, AINEs, que incluyen a pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria o edema angioneurótico tras haber utilizado ácido acetilsalicílico u otros AINE. Se han observado reacciones cutáneas graves y otras reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones naifilácticas/anafilactoides y asmáticas, excepcionalmente graves, en estos pacientes. - Hemorragia digestiva, hemorragia esofágica, úlcera péptica activa. - Insuficiencia renal grave. Con una CLcr por debajo de 30 ml/min. - Pacientes con alteración hepática severa.

ADVERTENCIAS

ADVERTENCIAS SOBRE EXCIPIENTES: - Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia a lactosa, galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

CONSEJOS AL PACIENTE: - Administrar junto con las comidas o con leche para reducir las molestias de estómago. - Acudir al médico siempre que la sintomatología empeore o no mejore - El paciente debe informar a su médico en caso de experimentar diarrea, erupciones cutáneas, síntomas que pudieran estar relacionados con una úlcera gastroduodenal (tales como dolor epigástrico o heces oscuras), alteraciones visuales, aumento de peso, edema o dolor de cabeza prolongado. - El paciente debe notificarle al médico si ha tenido alguna reacción asmática mientras tomaba este medicamento. - Se debe evitar la administración prolongada de este medicamento sin el expreso consentimiento del médico.

CONSIDERACIONES ESPECIALES: - En caso de diarrea se aconseja reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. - Durante tratamientos prolongados deben vigilarse posibles signos y síntomas de ulceración o hemorragia. Las lesiones pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. También se deben buscar antecedentes de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica para asegurarse de su curación total antes de iniciar el tratamiento con un AINE. - El empleo de antiinflamatorios no esteroídicos puede producir elevaciones de uno o más enzimas hepáticos. Durante el tratamiento

prolongado debería controlarse la función hepática. Si las enzimas aumentan progresivamente o hay signos o síntomas de enfermedad hepática, se debería suspender inmediatamente el tratamiento. - En los ancianos diabéticos se deberían realizar controles periódicos de creatinina sérica. - Se recomienda monitorizar la presión arterial de todos los pacientes que tomen AINE junto a diuréticos, beta-bloqueantes o IECA. - Vigilar posibles signos de retención hidrosalina (ej: formación de edemas), especialmente en pacientes con hipertensión o insuficiencia cardiaca. - En el caso de que en pacientes tratados con este medicamento se produzcan molestias oculares (edema palpebral, visión borrosa e irritación ocular) se recomienda su valoración por un oftalmólogo. - Si la respuesta clínica no es la adecuada, no se debe exceder la dosis máxima diaria recomendada ni se debe añadir otro AINE al tratamiento, ya que se incrementa la toxicidad, sin efecto terapéutico añadido. - Los AINE pueden enmascarar síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente. - Algunos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas administrados durante periodos prolongados pueden afectar la fertilidad, esta revierte al suspender el tratamiento. En mujeres con dificultades para concebir o sometidas a pruebas de infertilidad, debería valorarse la utilización de AINE. - Se han observado reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes tratados con antiinflamatorios. Se aconseja tomar medidas de protección solar hasta que se determine la tolerancia a la luz solar. - Los antiinflamatorios administrados en embarazo a término pueden retrasar el parto. - En pacientes con elevado riesgo de úlceras inducidas por AINES debe considerarse la administración preventiva de inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos H2 o misoprostol. - La asociación de antiinflamatorios con dosis bajas de aspirina incrementa el riesgo de alteraciones gastrointestinales. La administración conjunta sólo debe hacerse bajo control clínico.

ANALISIS CLINICOS : - Test de Coomb positivo

EMBARAZO : Categoría B de la FDA, en el 3º trimestre categoría D. No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos. En animales existen evidencias de efectos adversos durante los estudios de reproducción. Los estudios en animales no han registrado efectos teratógenos, aunque sí evidencias de disminución de la fertilidad en ratas. El ácido mefenámico inhibe la síntesis de prostaglandinas lo que puede, antes del parto, retrasar éste y prolongar la gestación. Además también puede dar lugar a efectos adversos en el sistema cardiovascular del feto como el cierre prematuro del ductus arterioso. Por tanto, la administración de la droga durante el embarazo sólo se aceptará cuando los beneficios potenciales superen y justifiquen los posibles riesgos para el feto.

LACTANCIA : Se excreta con la leche materna. A causa de los posibles efectos adversos en el recién nacido (sobre todo en el sistema cardiovascular), la administración de la droga durante la lactancia sólo se aceptará cuando los beneficios potenciales superen y justifiquen los posibles riesgos para el feto.

NIÑOS : La seguridad y eficacia no han sido establecidas en niños menores de 14 años. Uso no recomendado en menores de 14 años.

ANCIANOS : Los ancianos parecen ser más susceptibles a los efectos adversos de los AINE. El riesgo de padecer enfermedad ulcerosa grave esta incrementado en mayores de 65 años, y parece ser dosis-dependiente. Además pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Se recomienda precaución en su uso e iniciar la terapia con dosis menores.

PRECAUCIONES :- Alcohol: el consumo de alcohol durante el tratamiento con AINE puede provocar mayor riesgo de daño gastrointestinal - Alteraciones de la coagulación o bajo tratamiento con anticoagulante: Los antiinflamatorios no esteroídicos, puede inhibir de forma pasajera y reversible la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia o los tratados con anticoagulantes deben ser cuidadosamente controlados. En pacientes sanos se ha observado prolongación de tiempo de hemorragia dentro de los límites de normalidad. - Asma: los pacientes asmáticos son más propensos que otros pacientes a desarrollar reacciones de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros AINES. Los AINE pueden inducir broncoespasmo en este tipo de pacientes. - Insuficiencia hepática leve o moderada. Pacientes con alteraciones hepáticas: la mayoría de los AINE son potencialmente hepatotóxicos. Se deberá ajustar la dosis lo mas baja posible y realizar un control clínico de la enfermedad. En insuficiencia hepática grave, ver contraindicaciones. - Insuficiencia renal leve o moderada. El efecto de los AINE sobre el riñón sano es prácticamente despreciable, sin embargo, en los pacientes que necesitan del efecto vasodilatador de las prostaglandinas para preservar su homeostasia renal (perfusión renal), como son aquellos que presentan un descenso del flujo sanguíneo renal y del volumen sanguíneo, la administración de antiinflamatorios inhibidores de la síntesis de prostaglandinas puede descompensar una insuficiencia renal latente. Este riesgo afecta especialmente a los ancianos, a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico o fallo renal así como a los pacientes con diabetes, los tratados con diuréticos, fuertemente deshidratados o que han sufrido una intervención quirúrgica importante responsable de un estado de hipovolemia. En estos pacientes, es preciso controlar minuciosamente la diuresis y la función renal durante el

tratamiento. En insuficiencia renal grave, ver contraindicaciones. - Se recomienda realizar exámenes hemáticos periódicos, así como controlar las funciones hepática y renal de los pacientes sometidos a AINE durante tiempo prolongado. Los AINE pueden producir aumentos transitorios leves de algunos parámetros hepáticos, así como aumentos significativos de transaminasas. En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, debe suspenderse el tratamiento. - HTA, IC, edema: Los AINE pueden inducir la retención de sodio, potasio y agua, así como interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos y, consecuentemente, pueden agravar el estado de los pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión. - Meningitis aséptica: en raras ocasiones se ha observado meningitis aséptica en pacientes tratados con AINE. La meningitis parece consecuencia de una reacción de hipersensibilidad, si bien no se ha encontrado alergia cruzada entre AINEs. Ha sido más frecuente en pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del colágeno, aunque también ha sido notificada en algunos pacientes que no padecían estas patologías. En muchos casos los síntomas meníngeos se han manifestado al reiniciar el tratamiento después de un periodo de descanso. En pacientes tratados con AINE que desarrollen síntomas de meningitis, considerar la posibilidad de meningitis aséptica. - Reacciones alérgicas: Excepcionalmente, se han observado reacciones cutáneas graves y otras reacciones de hipersensibilidad, que pueden incluir reacciones anafilácticas/anafilactoides debidas a los AINE. En estos casos, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. - Historial de úlcera gástrica, duodenal o intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn): con los antiinflamatorios no esteroídicos se han descrito hemorragias gastrointestinales o úlceras/perforaciones, raramente mortales, en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de aviso previo o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Las hemorragias gastrointestinales o las úlceras/perforaciones tienen, en general, consecuencias más graves en los mayores de 60 años, los que utilicen dosis altas o durante tratamientos prolongados, así como los que toman anticoagulantes orales o glucocorticoides. Se aconseja vigilancia clínica en estos pacientes. Existen factores de riesgo que se asocian a la presencia de úlcera gástrica inducida por AINE, como son la edad avanzada, antecedentes de úlcera péptica, intolerancia previa a AINE, consumo de tabaco, historia de alcoholismo y enfermedades graves concomitantes. El tratamiento deberá ser interrumpido si se produce hemorragia gastrointestinal o úlcera. El consumo de AINEs se ha relacionado con el desarrollo de brotes de la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que su uso en estos pacientes debe ser restringido y siempre controlado por el médico. - No utilizar este fármaco de forma simultánea con otros AINE ya que se aumenta considerablemente el riesgo de efectos adversos sin que se vea incrementada la analgesia ni

la eficacia antiinflamatoria.

INTERACCIONES - AINE, incluyendo dosis bajas de ácido acetilsalicílico: el uso simultáneo de más de un AINE debe evitarse por el riesgo de que aparezcan efectos adversos sin que se vea incrementada la analgesia ni la eficacia antiinflamatoria. - Alcohol: se puede ver potenciada la toxicidad. - Antibacterianos quinolónicos: Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y antiinflamatorios no esteroideos. - Insulina y antidiabéticos orales: Los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucémico de estos medicamentos debido a la implicación directa de la prostaglandinas en la regulación del metabolismo de la glucosa y al reducir la excreción renal. Sulfonilureas (acetohexamida, clorpropamida, carbutamida, glibenclamida, tolbutamida): posible potenciación del efecto de la sulfonilurea por inhibición de su aclaramiento renal, así como por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas, viéndose así incrementada su toxicidad al inhibirse su excreción y metabolismo. - Anticoagulantes orales: El efecto inducido de los AINE sobre los anticoagulantes es la inhibición de la agregación plaquetaria aumentándose el riesgo de sangrado gastrointestinal. Se recomienda una estrecha vigilancia en los pacientes donde se utilice terapia combinada de anticoagulantes y AINE por un posible aumento del riesgo de hemorragia. * Anticoagulantes (acenocumarol, fenindiona, fenprocumona, warfarina, etc) * Antiagregantes plaquetarios (clopidogrel). - Antihipertensivos: el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes y de los IECA puede verse reducido con la administración simultánea de AINE, debido a la inhibición de las PG inducida por estos AINE. El efecto inducido de los AINE es la reducción del efecto antihipertensivo, disminución de la capacidad de reducir la postcarga en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica e inducción de la retención de sodio. * Betabloqueantes (atenolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, acebutolol...) * Antagonistas de la angiotensina convertasa IECA (captoprilo, cilzaprilo, enalaprilo, benazepril, lisinoprilo, delapril, perindoprilo...): disminución del efecto antihipertensivo. Posible aumento del riesgo de insuficiencia renal. Bloqueo de la síntesis de prostaglandinas por disminución del flujo sanguíneo renal y disminución de la velocidad de filtración glomerular con retención de fluidos. - Ciclosporina: el efecto de los AINE sobre las prostaglandinas renales puede incrementar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. - Corticoides (cortisona, prednisona, dexametasona, betametasona...): el consumo simultáneo de AINE y corticoides puede incrementar la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales, incluyendo ulceraciones y hemorragia como consecuencia de una mayor interferencia en la síntesis de PG. - Digitálicos (digoxina): posible de aumento de las concentraciones plasmáticas del digitálico (en neonatos). También hay riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y reducción de la

función renal - Diuréticos, diuréticos ahorradores de potasio y antagonistas de la aldosterona (bendroflumetiazida, bumetanida, ciclotiazida, clopamida, clortiazida, clortalidona, furosemida, piretanida, triamtereno, torasemida, altizida...): el efecto inducido de los AINE sobre los diuréticos es la reducción del efecto natriurético y diurético. Por todo ello pueden agravar la insuficiencia cardiaca. Pueden reducir la acción antihipertensiva de los diuréticos tiazídicos. Debido a que la acción diurética es debida a un incremento de las prostaglandinas renales, su acción se reduce al administrar AINE ya que estos inhiben la síntesis de prostaglandinas. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede asociarse con una hiperpotasemia, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente de los niveles séricos de potasio. - Hipocalcemiante, bisfosfatos, inhibidores de la resorción ósea: * Ácido alendrónico: la administración conjunta con AINE puede dar lugar a un mayor riesgo de experimentar úlceras gástricas. Se ha detectado con naproxeno y se recomienda precaución con cualquier AINE. Posible acción sinérgica de los efectos adversos a nivel gastrointestinal de ambos fármacos - Sales de litio (benzoato, carbonato, citrato y salicilato de litio): los AINE pueden alterar la concentración sérica de litio, incrementando sus niveles séricos y por tanto su toxicidad debido a una reducción en su eliminación. - Metotrexato: posible potenciación de los efectos citotóxicos del metotrexato aumentándose así el riesgo de agranulocitosis o depresión de la médula ósea. Los AINE pueden inhibir la eliminación renal de metotrexato, por posible disminución de la perfusión renal por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales o por competición de la eliminación renal. La gravedad depende en gran medida de las dosis de metotrexato utilizadas. El riesgo de interacción se reduce con dosis bajas de metotrexato como las utilizadas en psoriasis y artritis reumatoide. - Paracetamol: el uso simultáneo y prolongado de paracetamol y AINE puede ocasionar un aumento del riesgo de efectos renales adversos.

REACCIONES ADVERSAS - Manifestaciones gastrointestinales: (1-10%): diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, pirosis. Con menor frecuencia, úlcera gástrica o duodenal graves al poderse complicar con hemorragia digestiva, úlcera péptica inducida por AINES o perforación. Estos efectos secundarios pueden ser minimizados al administrar AINES con alimentos o leche. Puede producirse además erosión del epitelio intestinal. - Alteraciones Renales: en algunos pacientes, sobre todo los que tienen problemas renales previos, pueden darse alteraciones renales importantes. Los ancianos tratados con IECAS también pueden presentar toxicidad renal. Los AINE pueden provocar síndrome nefrotico, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular renal aguda aguda, vasculitis o estados de hipertensión renal. Puede aparecer edema y retención de sodio. Puede existir retención hídrica, que raramente puede dar lugar a una IC. Otro efecto adverso grave es la

hiperpotasemia (especialmente en pacientes que reciben suplementos de este catión o están en tratamiento con diuréticos ahorradores de K⁺ o IECA, con insuficiencia cardiaca, diabetes o mieloma múltiple). En algunos pacientes ancianos que habían presentado diarrea y vómitos al tomar ácido mefenámico y no interrumpieron su ingestión, apareció insuficiencia renal no oligúrica. - Reacciones de hipersensibilidad: Hipersensibilidad/Alérgicas/Dermatológicas: reacciones de hipersensibilidad como urticaria, prurito y erupciones exantemáticas. Las más frecuentes son las de origen pseudoalérgico como rinorrea, vasodilatación facial y asma. Estas últimas pueden ser provocadas por cualquier AINE y ser cruzadas entre ellos, mientras que las alérgicas sólo se producen por grupos específicos y no son cruzadas con otros AINE. Además puede aparecer síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrolisis epidérmica tóxica, erutema nudoso, anafilaxia, angioedema, púrpura, necrolisis epidérmica tóxica. Las reacciones anafilactoides, como la anafilaxia, pueden llegar a ser mortales. En caso de reacción de hipersensibilidad generalizada grave puede aparecer hinchazón de cara, lengua y laringe, espasmo bronquial, asma, taquicardia, hipotensión y shock. - SNC y aparato locomotor: sueños anormales, trastornos del pensamiento, ansiedad, convulsiones, depresión, mareo, somnolencia, sequedad de boca, euforia, polidipsia, alucinaciones, cefalea, hipercinesia, disminución de la capacidad de concentración, insomnio, mialgia, nerviosismo, parestesia, reacciones psicóticas, sudoración, vértigo. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con AINE, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmunitaria (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo - Hematológicas: Relacionadas con mecanismos inmunitarios. Los AINE pueden prolongar el tiempo de sangrado. Las reacciones adversas más graves son las relacionadas con una posible depresión de la médula ósea, en especial anemia aplásica, agranulocitosis y trombocitopenia. Además puede aparecer anemia hemolítica, pancitopenia y leucopenia. Habrá que realizar un control hematológico regular. El efecto adverso hematológico más común es el descenso del hematocrito, principalmente en pacientes que reciben la droga durante largos períodos. Leucopenia, eosinofilia, agranulocitosis, pancitopenia, melena, púrpura, trombopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica (se han reportado ocasionalmente). - Hepatotoxicidad: Se suelen manifestar con una elevación asintomática y transitoria de las enzimas hepáticas, incrementado e transaminasas. En algunos casos puede aparecer ictericia, hepatitis, hiperbilirrubinemia, ictericia colestática, insuficiencia hepática. - Cardiovasculares: Parece existir una mayor predisposición por parte de los pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica. Podría aparecer HTA o IC (especialmente en pacientes ancianos). Hipotensión, síncope, arritmia cardíaca (taquicardia y bradicardia). - Efectos oculares y óticos: tinnitus, sordera, ambliopía,

visión borrosa, dolor ocular, diplopia. - Otros efectos secundarios: astenia, reacciones en el lugar de la inyección, aumento de peso, fiebre.

SOBREDOSIS : - Síntomas: La sobredosis de ácido mefenámico se ha descrito con toxicidad del SNC, especialmente convulsiones. En humanos se han producido con concentraciones plasmáticas que oscilan entre 11-211 mcg/mL convulsiones, tirones musculares, vómitos y diarrea. - Tratamiento: En sobredosis agudas, el estómago debe ser vaciado inmediatamente con lavado gástrico seguido de la administración de carbón activo. Los tratamientos específicos, como diuresis forzada, diálisis, alcalinización de la orina o hemodiálisis son probablemente poco útiles para eliminar el ácido mefenámico cuando la tasa de fijación proteica plasmática es elevada.

Enero 2009