

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Coslan 250 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 250 mg de ácido mefenámico.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 95 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas de gelatina dura, con una tapa azul clara opaca y cuerpo marfil. El cuerpo y la tapa llevan impreso "Parke Davis" en color negro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El ácido mefenámico tiene acción analgésica, anti-inflamatoria y antipirética, por lo que Coslan está indicado en el tratamiento de procesos dolorosos agudos de intensidad leve a moderada así como manifestaciones inflamatorias y estados febriles de cualquier etiología. Dismenorrea y menorragia. Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide.

4.2. Posología y forma de administración

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

Los tratamientos en adultos y, especialmente en niños, se limitarán a la mínima duración posible.

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 14 años:

500 mg (2 cápsulas) tres veces al día. La dosis puede ser reducida a 250 mg cuatro veces al día, en pacientes incapaces de tolerar la dosis de 500 mg.

Dismenorrea: se debe administrar al inicio del dolor menstrual y continuar mientras persistan los síntomas de acuerdo con el juicio del médico.

Menorragia: se debe empezar al inicio de la hemorragia y síntomas asociados y continuar el tratamiento de acuerdo con el juicio del médico.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 14 años.

Pacientes de edad avanzada

Se han notificado algunos casos de pacientes con alteración renal que posteriormente presentaron insuficiencia renal. Parece ser que los pacientes de edad avanzada o debilitados toleran menos la ulceración o el sangrado que otros individuos, por lo que la mayoría de los efectos adversos gastrointestinales mortales comunicados ocurren en esta población (ver sección 4.4).

Forma de administración

Se recomienda ingerir la cápsula entera con un vaso de agua durante o tras la ingesta de alimentos para así mejorar la tolerancia al medicamento.

4.3. Contraindicaciones

Coslan no debe administrarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Durante el tercer trimestre de la gestación (ver sección 4.6).
- A causa del riesgo potencial de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, no debe administrarse a pacientes que hayan presentado síntomas de broncoespasmo, rinitis alérgica o urticaria con estos fármacos.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Pacientes con inflamación crónica del tracto gastrointestinal superior o inferior.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de derivación (bypass) coronaria.
- Pacientes con insuficiencia renal y hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgos gastrointestinales

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el ácido mefenámico, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con

o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.ej.: misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como anticoagulantes orales (ver sección 4.5) y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo del ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o pacientes que ingieren alcohol.

Si se produjera una hemorragia GI o una úlcera en pacientes en tratamiento con Coslan, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8).

Si se presenta diarrea, debe reducirse la dosis o suspender temporalmente su administración. En ciertos pacientes los síntomas pueden reaparecer en exposiciones posteriores.

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

Al igual que todos los AINEs, el ácido mefenámico puede originar hipertensión o empeorar el cuadro de hipertensión previamente existente; cualquiera de las dos situaciones puede contribuir al incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares. Los AINEs, incluyendo el ácido mefenámico, deberían ser usados con precaución en pacientes con hipertensión. Se debe vigilar estrechamente la presión arterial durante el inicio y a lo largo del tratamiento con ácido mefenámico.

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular pueden tener mayor riesgo en términos de incidencia absoluta debido a que su estado basal es más elevado. No existen datos suficientes para poder confirmar o excluir dicho riesgo en el caso del ácido mefenámico.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Coslan si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es

favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Riesgo de reacciones cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción ampollosa fija generalizada medicamentosa (EFMAG) con una frecuencia muy rara, menor de 1 caso cada 10.000 pacientes, en asociación con la utilización de AINEs (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Coslan ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Se han notificado casos de erupción fija medicamentosa (EFM) con ácido mefenámico.

No se debe reintroducir ácido mefenámico en pacientes con antecedentes de EFM relacionada con el ácido mefenámico. Se puede producir una posible sensibilidad cruzada con otros AINEs.

Retención de líquidos y edema

Como con otros medicamentos que se sabe inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes que recibieron algún AINE, incluyendo ácido mefenámico. Por lo tanto, el ácido mefenámico debe ser utilizado con precaución en pacientes con la función cardíaca comprometida y otras enfermedades que predispongan a, o que empeoren por la retención de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva preexistente o hipertensión deberán ser estrechamente vigilados.

Pruebas de laboratorio

Tras la administración de ácido mefenámico puede producirse un falso positivo de la reacción de bilis en orina utilizando el ensayo del comprimido de diazo. Si se sospecha biliuria, deben emplearse otros métodos diagnósticos como el ensayo de manchas de Harrison.

Efectos sobre la función renal

En raras ocasiones, el tratamiento con AINEs, incluyendo el ácido mefenámico, puede causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales que intervienen en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes que presentan una disminución del flujo sanguíneo renal y del volumen sanguíneo. En estos pacientes la administración de un AINEs puede precipitar una descompensación renal evidente. Sin embargo, la función renal recupera su estado inicial después de interrumpir el tratamiento. Los pacientes más expuestos a esta reacción son aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal activa, y los de edad avanzada. Por lo tanto, estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento con AINEs.

La interrupción del tratamiento con AINEs viene seguida típicamente de una recuperación del estado anterior al tratamiento. Como los metabolitos del ácido mefenámico se eliminan fundamentalmente por riñón, este fármaco no debe administrarse a pacientes con deterioro importante de la función renal (ver sección 4.3).

Efectos hematológicos

El ácido mefenámico puede inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento con warfarina (ver sección 4.5).

Efectos hepáticos

Algunos pacientes que reciben tratamiento con ácido mefenámico, pueden presentar elevaciones marginales de una o más pruebas de la función hepática, las cuales pueden progresar, permanecer esencialmente inalteradas o ser transitorias al continuar con el tratamiento. Los pacientes cuyos síntomas o

signos sugieran disfunción hepática o presenten resultados anormales en las pruebas hepáticas, deben ser evaluados en busca de evidencia de desarrollo de una reacción hepática más grave durante el tratamiento con ácido mefenámico. Si los resultados anormales de las pruebas de la función hepática persisten o empeoran, si se presentan signos y síntomas clínicos consistentes con enfermedad hepática o se presentan manifestaciones sistémicas, el tratamiento con ácido mefenámico debe suspenderse.

El ácido mefenámico debe ser administrado con precaución en asmáticos, en los que puede agravar la crisis.

Uso en pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

Alcohol: se debe tener cierta precaución en pacientes que ingieren alcohol cuando se les vaya a administrar el ácido mefenámico.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

AINEs

Se debe evitar la administración concomitante de Coslan con otros AINEs sistémicos diferentes al ácido acetilsalicílico, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib). El uso concomitante de AINEs sistémicos puede aumentar la frecuencia de úlceras y hemorragias gastrointestinales. Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Ácido acetilsalicílico

El ácido mefenámico interfiere con el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico a dosis bajas, y puede interferir con el tratamiento profiláctico del ácido acetilsalicílico en las enfermedades cardiovasculares.

Anticoagulantes

El uso concomitante de AINEs, incluyendo el ácido mefenámico, con anticoagulantes orales (entre los que se incluyen la warfarina/anticoagulantes de tipo cumarínico y los nuevos coagulantes orales (p.ej.: apixaban, dabigatran, rivaroxaban)) aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal y no gastrointestinal y deben administrarse con precaución. Se ha demostrado que el ácido mefenámico desplaza la warfarina de sus puntos de unión con las proteínas y así puede aumentar la respuesta a los anticoagulantes orales. Por tanto, la administración concomitante de ácido mefenámico y anticoagulantes orales (tipo warfarina/anticoagulantes de tipo cumarínico) requiere el control del tiempo de protrombina (índice internacional normalizado (INR por sus siglas en inglés).

Antiagregantes plaquetarios

Aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

Antihipertensivos, incluyendo diuréticos, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas de la angiotensina II (ARA II) y beta bloqueantes:

Los AINEs pueden reducir la eficacia de diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la ECA, ARA II y beta bloqueantes.

En pacientes con deterioro de la función renal (p.ej.: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de agentes que inhiben la ciclooxygenasa e IECAs o ARA-II y/o diuréticos puede agravar el deterioro de la función renal incluyendo la posibilidad de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible. Estas interacciones se deben tener en cuenta en pacientes que tomen conjuntamente ácido mefenámico con un IECA o un ARA II y/o diuréticos.

Por lo tanto, la administración conjunta de estos fármacos debe hacerse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deberán ser hidratados de forma adecuada y se deberá considerar la necesidad de monitorización de la función renal al inicio del tratamiento, así como de forma periódica durante el tratamiento.

Corticoides

Pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).

Ciclosporina

Los AINE (tales como ácido mefenámico) inhiben la síntesis renal de prostaglandinas y pueden potenciar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

Agentes hipoglucemiantes

Se han notificado cambios en el efecto de los agentes hipoglucemiantes orales cuando se administran conjuntamente con AINE. Por lo tanto, el ácido mefenámico debe administrarse con precaución en pacientes en tratamiento con insulina o agentes hipoglucemiantes orales.

Litio

El ácido mefenámico produce un incremento de los niveles plasmáticos de litio y una disminución del aclaramiento renal de éste. Por tanto, cuando se administren conjuntamente litio y ácido mefenámico, debe vigilarse estrechamente la aparición de signos de toxicidad del litio.

Metotrexato

Se aconseja precaución cuando el metotrexato se administra conjuntamente con AINE, incluyendo el ácido mefenámico, ya que los AINE pueden incrementar los niveles plasmáticos de metotrexato, especialmente en los pacientes que reciben dosis altas de metotrexato.

Tacrolimus

La administración simultánea con AINE puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas, por lo que solo debe ser utilizado si el beneficio potencial para la madre justifica el posible riesgo para el feto. Debido a los efectos de los fármacos de esta clase sobre el sistema cardiovascular del feto (p.ej.: cierre prematuro del *ductus arteriosus*), no se recomienda su uso en mujeres embarazadas, y por lo tanto, se debe evitar su uso durante el tercer trimestre del embarazo.

Las mujeres en tratamiento con ácido mefenámico que decidan quedar embarazadas deberán consultar con su médico (ver a continuación y sección 4.3).

1) Primer y segundo trimestre de gestación:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto

y de malformaciones cardíacas y gastosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas aumenta las pérdidas antes y después de la implantación.

Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, Coslan no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Coslan una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de AINEs puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de éste. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterial después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales remitieron después del cese del tratamiento.

Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal de oligohidramnios y de la constricción del conducto arterial tras la exposición a AINEs durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con Coslan deberá interrumpirse en caso de detectar oligohidramnios o constricción del conducto arterial.

2) Tercer trimestre de la gestación:

Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardio-pulmonar (constricción/cierre prematuro del *ductus arteriosus* e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal (ver arriba), que puede progresar a fallo renal con oligohidroamnios.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, Coslan está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

Fertilidad

Basándose en el mecanismo de acción, el uso de AINE puede retrasar o evitar la rotura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado a infertilidad reversible en algunas mujeres.

El uso de Coslan puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de su infertilidad, se debería considerar la suspensión de cualquier AINE, incluido el ácido mefenámico.

Lactancia

Puede haber trazas de ácido mefenámico en la leche materna y ser transferidas al lactante. Por lo tanto, no se debe utilizar durante el periodo de lactancia.

Embarazo

Lactancia

Fertilidad

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, Coslan puede causar visión borrosa, mareos y somnolencia por lo que puede afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus, ver sección 4.4).

Las reacciones adversas son en general similares a las del resto de los AINE.

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación se han ordenado atendiendo a la clasificación por órganos y sistemas y a las siguientes definiciones de frecuencia.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10\,000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes – Eosinofilia.

Frecuencia no conocida – Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune*, hipoplasia de médula ósea, reducción del hematocrito, leucopenia, pancitopenia, púrpura trombocitopénica, inhibición de la agregación plaquetaria.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida – Anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida - Intolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos, hiponatremia, retención de líquidos.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida – Nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes – Somnolencia.

Frecuencia no conocida - Meningitis aséptica, visión borrosa, convulsiones, mareos, cefalea, insomnio.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida - Irritación ocular, pérdida reversible de la visión de colores.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuencia no conocida - Dolor de oídos.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida – Palpitaciones.

Trastornos cardiovasculares

Frecuencia no conocida - Hipotensión, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida - Asma, disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes – Estreñimiento.

Poco frecuentes - Dolor abdominal, diarrea, náuseas con o sin vómitos.

Frecuencia no conocida - Inflamación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, perforación gastrointestinal, anorexia, dispepsia, enterocolitis, flatulencia, úlcera gástrica con o sin hemorragia, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerosa, colitis, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4), pirosis, pancreatitis, esteatorrea.

Trastornos hepatobiliarios

Frecuencia no conocida - Ictericia colestática, afectación hepática (rara), toxicidad hepática leve, hepatitis, síndrome hepatorenal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida - Angioedema, dermatitis exfoliativa, edema de laringe, eritema multiforme, edema facial, transpiración, prurito, erupción, urticaria. Reacciones ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, erupción ampollosa fija generalizada medicamentosa (EFMAG), erupción fija medicamentosa (ver sección 4.4) y Síndrome de Lyell (Necrólisis Epidérmica Tóxica).

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida – Disuria, hematuria, insuficiencia renal incluyendo necrosis papilar y nefritis tubulointersticial, glomerulonefritis, síndrome nefrótico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida – Edema.

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida – Urobilinógeno urinario (falso positivo), prueba anormal de función hepática.

Población pediátrica

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: hipotermia.

*Está asociada a 12 o más meses de tratamiento con ácido mefenámico, siendo reversible al interrumpir el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Con las dosis aconsejadas, el fármaco es muy bien tolerado y prácticamente la intoxicación sólo se presenta en casos de sobredosificación o ingestión masiva con fines no terapéuticos. La intoxicación se manifiesta por trastornos gastrointestinales y nerviosos. En casos de sobredosis, se han notificado convulsiones, insuficiencia renal aguda, coma, estado confusional, vértigo y alucinaciones. La sobredosis puede producir la muerte.

Los pacientes deben recibir tratamiento sintomático y de apoyo después de una sobredosis de AINE. No existen antídotos específicos.

Tras una sobredosis aguda, se puede considerar la emesis y/o el lavado gástrico y/o el carbono activado según la cantidad ingerida y el tiempo transcurrido desde la ingestión. Deben vigilarse y mantenerse las funciones vitales. La hemodiálisis es de poco valor, ya que el ácido mefenámico y sus metabolitos están fuertemente unidos a las proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, fenamatos, código ATC: M01AG01

Mecanismo de acción

El ácido mefenámico es un agente no esteroideo con demostrada actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética en animales de laboratorio. En modelos animales, se ha observado que inhibe la síntesis de prostaglandinas y que compite por los lugares de unión de los receptores de las mismas.

El ácido mefenámico inhibe la síntesis de las prostaglandinas en los tejidos corporales, mediante la inhibición de la ciclooxygenasa. Se han identificado al menos 2 isoenzimas, ciclooxygenasa-1 (COX-1) y ciclooxygenasa-2 (COX -2), que catalizan la formación de las prostaglandinas en la vía metabólica del ácido araquidónico. El ácido mefenámico, como otros AINE, inhibe tanto la COX-1 como la COX-2. Aunque el mecanismo de acción exacto no ha sido claramente establecido, los AINE parecen ejercer actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, principalmente a través de la inhibición de la isoenzima COX-2. La inhibición de la isoenzima COX-1 presumiblemente es responsable de los efectos indeseables del fármaco sobre la mucosa gastrointestinal y la agregación plaquetaria.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El ácido mefenámico se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Tras la administración oral de una dosis de 1 gramo a adultos, la concentración plasmática máxima de 10 - 20 mcg/ml se alcanza a las 2 - 4 horas, y la semivida es de 2 horas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis y tras dosis múltiples no se produce acumulación del fármaco. Con 1 gramo de ácido mefenámico administrado cuatro veces al día se alcanzó una concentración plasmática máxima de 20 mcg/ml al segundo día de administración.

Distribución

El ácido mefenámico se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Pueden encontrarse trazas de ácido mefenámico en la leche humana y transmitirse al lactante (ver sección 4.6).

Metabolismo

El ácido mefenámico es metabolizado dando lugar a sus derivados 3-hidroximetil y 3-carboxil. Ambos metabolitos pueden conjugarse parcialmente formándose glucurónidos que muestran sólo débil actividad antiinflamatoria y analgésica.

El metabolismo del ácido mefenámico se realiza principalmente en el hígado a través de la vía del citocromo P450 CYP 2C9. El ácido mefenámico deberá administrarse con precaución a aquellos pacientes en los que se conoce o se sospecha que son metabolizadores pobres del citocromo CYP2C9 por antecedentes o experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, ya que dichos pacientes pueden tener niveles plasmáticos anormalmente elevados debido al aclaramiento metabólico reducido.

Eliminación

Tras administrar una dosis única por vía oral, el 52% de la dosis se recuperó en la orina como fármaco inalterado o como uno de sus dos metabolitos. En las heces de 3 días se recogió el 20% de la dosis, principalmente como metabolito no conjugado. La semivida de eliminación es de 2-3 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En ratas que recibieron hasta 10 veces la dosis humana se observó una reducción de la fertilidad, retraso del parto y disminución de la tasa de supervivencia hasta el destete. En este estudio y en otro realizado en perros que recibieron hasta 10 veces la dosis en humanos, no se observaron anomalías fetales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Esterato de magnesio (E572).

Componentes de la cápsula:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro (E172)
Indigotina (E132)
Lauril sulfato de sodio

Componentes de la tinta (color código 10A1): goma laca Shellac, óxido de hierro negro (E172), alcohol N-butil, propilenglicol, alcohol isopropílico, agua purificada, etanol purificado e hidróxido de amonio al 28%.

Componentes de la tinta alternativa (color código 1014): goma laca Shellac, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, solución de amonio concentrado, óxido de hierro negro (E 172), hidróxido de potasio y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster termosellado de lámina de aluminio/PVC en envase con 20 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

39.520

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1/febrero/1964
Fecha de la última renovación: 1/abril/ 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2024



La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>