

FORENOL LP

ANALGÉSICO-ANTIINFLAMATORIO

DESCRIPCIÓN

FORENOL LP es Ketoprofeno, analgésico-antiinflamatorio de acción prolongada.

COMPOSICIÓN

FORENOL LP está formulado en comprimidos gastrorresistentes con recubrimiento entérico de liberación prolongada, que contienen ketoprofeno 200 mg y excipientes, cs.

FORENOL LP es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), derivado del ácido fenilpropiónico, cuyo nombre químico es 2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid, que tiene similar estructura química que el ibuprofeno.

FARMACODINAMIA

Acciones Farmacológicas

FORENOL LP tiene acciones similares a las exhibidas por otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). El fármaco posee actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Sus acciones farmacológicas están asociadas principalmente con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.

FORENOL LP puede inhibir la síntesis de prostaglandinas en los tejidos corporales a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), enzima que cataliza la formación de prostanoïdes a partir del ácido araquidónico, como por ejemplo prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos.

FORENOL LP también estabiliza las membranas lisosomales tanto in vivo como in vitro, inhibe la síntesis de leucotrienos in vitro a altas concentraciones y, presenta actividad antibradikinina in vivo.

Además, se ha demostrado que FORENOL LP posee una acción a nivel central, gracias a su liposolubilidad y fácil desplazamiento a través de la barrera hematoencefálica, inhibiendo la conducción del impulso doloroso por bloqueo de receptores post-sinápticos en el asta posterior de la médula espinal. A nivel central, FORENOL LP actúa también sobre la síntesis y la actividad de otras sustancias neuroactivas, como la sustancia P y glutamato, que tienen un papel fundamental en la aparición del estímulo nociceptivo en el asta posterior de la médula espinal.

FORENOL LP, además, estimula la actividad de la enzima hepática triptófano dioxigenasa que aumenta las concentraciones de ácido kinurénico en el sistema nervioso central, lo que propicia un bloqueo del mensaje nociceptivo a nivel del receptor de glutamato NMDA, evitando la despolarización y transmisión de la señal dolorosa.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

En las formulaciones de liberación inmediata el ketoprofeno se libera en el estómago y se absorbe en forma rápida y casi completa desde el tracto gastrointestinal, alcanzando niveles plasmáticos máximos entre 0,5 a 2 hrs. Luego, esa concentración plasmática cae abruptamente a niveles muy bajos. Una dosis oral única de 150 mg de ketoprofeno de liberación inmediata alcanza concentraciones plasmáticas de hasta 15 a 25 mcg/ml, las cuales son mucho más altas que la concentración terapéutica activa. Esta concentración gastrointestinal relativamente alta y estos peaks plasmáticos asociados con las

formulaciones de liberación inmediata resultan en un aumento de la incidencia de efectos adversos y de la necesidad de múltiples administraciones diarias.

Luego de la administración oral, el ketoprofeno presente en FORENOL LP es liberado en el duodeno. Los alimentos o la leche retardan el porcentaje, pero no la extensión de la absorción, es decir pueden retrasar el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima (Tmax), pero no el porcentaje en que ésta se alcanza (Cmax). La biodisponibilidad de FORENOL LP es de aproximadamente un 90%, lo que es equivalente a las formulaciones de liberación inmediata.

Después de la administración oral de FORENOL LP la concentración plasmática máxima (4-6 mcg/ml) se alcanza entre las 2-4 horas, manteniéndose prácticamente constante por, al menos, 12 horas. Luego de un periodo de 20 hrs después de la administración oral de un comprimido de FORENOL LP, los niveles plasmáticos promedio de ketoprofeno nunca caen bajo 2 mcg/ml. Esta concentración prolongada es mayor que los niveles terapéuticos necesarios para producir analgesia, ya que se ha reportado que el efecto analgésico de ketoprofeno se alcanza con concentraciones plasmáticas sobre 0,7 – 1 mcg/ml. Esta concentración se logra rápidamente gracias a su alta lipofilia y rápida absorción, permitiendo un inicio de la acción analgésica (periodo de latencia) a los 30 minutos de su administración.

En conclusión, FORENOL LP puede asegurar niveles plasmáticos terapéuticos de ketoprofeno por un periodo de 24 hrs, con un comprimido al día, evitando las concentraciones plasmáticas peaks, pero con similar biodisponibilidad a las formulaciones de liberación inmediata.

FORENOL LP gracias a su farmacocinética entrega la rapidez y eficacia analgésica-antiinflamatoria del ketoprofeno, durante 24 horas, pero con un comprimido al día. En consecuencia mejora la comodidad, tolerabilidad gastrointestinal y finalmente el acatamiento del paciente hacia el tratamiento.

Distribución

El ketoprofeno se une altamente a proteínas plasmáticas (99%), principalmente a albúmina. se distribuye fácil y rápidamente en el fluido sinovial y en el sistema nervioso central, ya que es muy lipofílico y atraviesa sin problemas las barreras hematoencefálica y placentaria.

Metabolismo

FORENOL LP se metaboliza rápida y extensamente en el hígado, principalmente por conjugación con el ácido glucurónico. Hidrólisis y posterior conjugación también puede ocurrir. Todos los metabolitos formados parecen ser inactivos.

Sin embargo, la mitad del ácido glucurónico puede ser convertido de nuevo en ketoprofeno, lo cual es una importante consideración para pacientes con insuficiencia renal. Al administrar una dosis de ketoprofeno se encontró que menos del 1% se elimina a través de la orina sin cambios, y el glucuroconjugado representa alrededor de 65% a 85%.

Excreción

Ketoprofeno y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina.

La excreción fecal es muy baja (1 a 8%). Su vida media de eliminación promedio es de unas 5,4 horas, sin presentar acumulación después de la administración repetida de la dosis recomendada de 200 mg de FORENOL LP, cada 24 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La absorción del ketoprofeno no se modifica. El área bajo la curva (AUC), fracción no ligada y concentración plasmática máxima del ketoprofeno aumenta con el aumento de la edad. También, a diferencia de adultos jóvenes sanos quienes tienen cantidades traza de ketoprofeno conjugado en su plasma, el anciano tiene una proporción aumentada de conjugado a droga parental, presumiblemente debido a la disminución de la función renal. Comparado con pacientes de menos de 35 años, los pacientes mayores de 75 años de edad tienen un incremento en la vida media de eliminación con el ketoprofeno de liberación inmediata y prolongada (26 y 54%, respectivamente). Además hay una disminución en la depuración plasmática y renal, lo que puede reflejar una biotransformación más lenta.

Pacientes con insuficiencia renal

Hay una disminución en la depuración plasmática y renal, y un aumento en la vida media, que se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia renal. La vida media de eliminación del ketoprofeno de liberación inmediata es significativamente prolongada en pacientes con insuficiencia renal leve (aproximadamente 3 hrs) o moderada a severa (aproximadamente 5 a 9 hrs). No hay datos disponibles respecto del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de FORENOL LP, por lo tanto no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal y una concentración de albúmina sérica bajo 3.5 g/dl.

Pacientes con insuficiencia hepática

No hay cambios significativos en la depuración plasmática y en la vida media de eliminación en los pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, la fracción libre se eleva hasta aproximadamente el doble. FORENOL LP no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática y una concentración de albúmina sérica bajo 3.5 g/dl.

Pacientes pediátricos

Ketoprofeno no ha sido estudiado en pacientes pediátricos.

INDICACIONES

FORENOL LP está indicado en el tratamiento del dolor y la inflamación en enfermedades reumatoides crónicas inflamatorias, como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis (gonartrosis, espondiloartrosis, coxartrosis). También FORENOL LP está indicado en el tratamiento sintomático de corta duración de las exacerbaciones agudas de reumatismos articulares tales como periartrosis escápulo-humerales, tendinitis, tenosinovitis, bursitis; artritis microcristalina; lumbalgias; radiculalgias; afecciones agudas postraumáticas benignas del aparato locomotor.

Además FORENOL LP está indicado en el tratamiento agudo de dismenorreas, dolor post-operatorio y dolor dental por exodoncias, cirugías, etc.

CONTRAINDICACIONES

FORENOL LP está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al ketoprofeno, ácido acetilsalicílico u otros AINEs o antecedentes de alergias a algún componente de la formulación.

FORENOL LP está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática severa, insuficiencia cardíaca severa.

FORENOL LP está contraindicado en pacientes con úlceras gastroduodenales o hemorragias gastrointestinales activas o en pacientes con antecedentes de úlceras gastroduodenales u hemorragias digestivas, relacionado a tratamiento previo con AINEs.

Embarazo y lactancia: en los últimos 3 meses del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a hipertensión pulmonar con cierre prematuro del ductus arterioso y a disfunción renal, la cual puede progresar a falla renal con oligohidramnios. Además, al final del embarazo, tanto la madre como el feto están expuestos a una posible prolongación del tiempo de sangramiento. En consecuencia, los AINEs deben ser administrados sólo si es necesario durante los 5 primeros meses del embarazo.

Debido a que los AINEs se excretan en la leche materna, como medida precautoria se aconseja evitar su uso en nodrizas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Administrar con precaución en pacientes con antecedentes de asma asociada con rinitis crónica, sinusitis crónica y/o poliposis nasal. Pueden presentarse reacciones anafilácticas o anafilactoides (p. ej.: anafilaxia, broncoespasmo, eritema facial, exantema, hipotensión arterial, edema laríngeo y angiodema), tanto en pacientes con antecedentes como sin antecedentes de hipersensibilidad a ketoprofeno, ácido acetilsalicílico u otros AINE. Estas reacciones adversas pueden presentarse también en personas con antecedentes de angioedema, hiperreactividad bronquial (p. ej.: asma bronquial) y pólipos nasales.

La administración a pacientes con historia de patología gastrointestinal debe ser cautelosa y con estricta supervisión. Los AINEs pueden producir sangrado estomacal, por lo que se debe considerar especial precaución en personas mayores de 60 años, en individuos con antecedentes de úlceras o sangrado previo, en pacientes que toman anticoagulantes y/o más de un producto que contenga un AINE, y en los que consuman o que tomen el medicamento por un periodo de tiempo más largo que el recomendado. Se debe efectuar seguimiento a los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o de sangramiento del tracto gastrointestinal. En el caso de presentarse sangrado gastrointestinal se debe suspender el tratamiento inmediatamente.

Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pudieran aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, como los corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o medicamentos antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico.

Los AINEs deben ser administrados con cuidado especial a pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn), ya que su enfermedad puede exacerbarse.

Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, hepática y renal, pacientes bajo tratamiento con diuréticos, pacientes diabéticos, pacientes con glomerulonefritis crónica, pielonefritis, pacientes con deshidratación y pacientes ancianos deben ser cuidadosamente monitoreados. Al iniciar el tratamiento, debe vigilarse el volumen de orina excretado y el funcionamiento renal. En estos pacientes, la administración de ketoprofeno puede inducir una reducción en el flujo sanguíneo renal, causada por la inhibición de las prostaglandinas, y dar lugar a descompensación renal.

Pacientes con antecedentes de hipertensión arterial y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, deben ser controlados con precaución ya que se han reportado retención de líquidos y edema asociados al tratamiento con AINEs.

Como con otros AINEs, en presencia de una enfermedad infecciosa debe advertirse que el ketoprofeno puede enmascarar los signos comunes de progresión de la infección, como la fiebre e inflamación, por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

Se han reportado muy raramente reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al uso de AINEs. Los pacientes parecen estar en mayor riesgo para estas reacciones de forma temprana dentro del curso del tratamiento, presentándose el inicio de la reacción, en la mayoría de los casos, dentro del primer mes de tratamiento.

Embarazo: Como la seguridad del ketoprofeno en la mujer embarazada no ha sido evaluada, su uso durante el primer y segundo trimestre del embarazo debe evitarse. La administración de ketoprofeno está contraindicada desde los seis meses en adelante.

Lactancia: Se desconoce si el ketoprofeno se excreta en la leche materna, por lo tanto se debe evitar su uso en mujeres que amamantan.

Pacientes ancianos: Tienen mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, los cuales pudieran ser fatales. Se recomienda una disminución de la dosis.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos a ketoprofeno comúnmente son leves y afectan principalmente al tracto gastrointestinal.

Gastrointestinales: Dispepsia (trastorno digestivo que se presenta con acidez, eructos, sensación de plenitud por distensión gaseosa) ocurre en aproximadamente el 11% de los pacientes y es la reacción adversa gastrointestinal más frecuente. Náusea, vómitos, diarrea, constipación, flatulencia y dolor epigástrico son también comúnmente reportados (3-9%). Efectos gastrointestinales severos ocurrieron con una frecuencia inferior al 1% en pacientes tratados por 3 a 6 meses e incluyeron úlceras gastrointestinales con o sin sangramiento, melena, hemorragia rectal, hematemesis o perforación gastrointestinal.

Reacciones de hipersensibilidad dermatológica: erupción, rash, prurito, agravamiento de urticaria crónica, ocurren en 1-3% de los pacientes.

Respiratorios: broncoespasmo, posibilidad de exacerbar ataques de asma, particularmente en sujetos hipersensibles a AINEs o al ácido acetilsalicílico. En casos muy raros angioedema y shock anafiláctico.

Efectos en el SNC y periférico: puede ocurrir cefalea, vértigo, somnolencia, parestesias y convulsiones.

Reacciones cutáneas: de incidencia muy rara, es posible la ocurrencia de síndrome de Stevens-Johnson.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Con otros AINEs (incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2) y salicilatos a dosis altas: riesgo aumentado de úlceras y hemorragias gastrointestinales.

Anticoagulantes (heparina y warfarina) e inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo, clopidogrel): riesgo aumentado de hemorragia. Si la coadministración es inevitable, debe monitorearse al paciente con exámenes de laboratorio, como el tiempo de sangrado.

Litio: Riesgo de elevación de los niveles plasmáticos de litio, que a veces pueden llegar a niveles tóxicos debido a excreción disminuida de litio. En caso necesario, los niveles de litio plasmático deben ser monitoreados, y debe realizarse un ajuste de dosis de litio durante y posterior a un tratamiento con AINEs.

Metotrexato: Riesgo aumentado de toxicidad hematológica del metotrexato, particularmente si se administra a dosis altas (mayores de 15 mg/semana), posiblemente relacionado con desplazamiento del metotrexato unido a proteínas y por disminución de su

depuración renal. En pacientes que han recibido ketoprofeno previamente, debe observarse un periodo de al menos 12 horas antes del tratamiento con metotrexato. Durante las primeras semanas del tratamiento combinado, deberá monitorizarse la citología hemática, con especial énfasis en disfunción renal o pacientes ancianos.

Inhibidores de ECA y antagonistas de angiotensina II: En pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes ancianos), la coadministración de un inhibidor de ECA o antagonista de angiotensina II y medicamentos que inhiben la ciclooxigenasa puede producir mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda.

Pentoxifilina: Hay un riesgo aumentado de hemorragia. Se recomienda intensificar el monitoreo clínico y valorar con más frecuencia el tiempo de sangrado.

Diuréticos: Los pacientes que ingieren diuréticos, especialmente si están deshidratados, se encuentran en mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal secundaria a la disminución del flujo sanguíneo renal causado por inhibición de las prostaglandinas. Estos pacientes deben ser rehidratados antes de iniciar la administración de ketoprofeno, además de monitorizados en la función renal al inicio del tratamiento (ver precauciones).

Agentes antihipertensivos (beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos): riesgo de disminución del efecto antihipertensivo (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras por parte de los AINEs).

Trombolíticos: Aumento en el riesgo de hemorragia.

Probenecid: La administración concomitante de probenecid puede reducir la depuración plasmática en forma marcada.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina: mayor riesgo de sangrado gastrointestinal.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se pueden producir pruebas anormales de la función renal, elevación de las concentraciones de transaminasas hepáticas, trombocitopenia, anemia con concentraciones de hemoglobina moderadamente reducidas, generalmente secundaria a sangrado crónico, agranulocitosis, casos raros de leucopenia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, mareo o vértigo durante el tratamiento. En tales casos, los pacientes deben extremar las precauciones a la hora de desempeñar actividades que exijan atención.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se espera una exacerbación de los efectos gastrointestinales y del sistema nervioso descritos. No hay antídoto específico para la sobredosis de Ketoprofeno. En caso de sospecha de sobredosis, se recomienda lavado gástrico e instituir tratamiento sintomático y de soporte para compensar una deshidratación, para monitorear la excreción urinaria y para corregir una acidosis, si se presenta. La hemodiálisis es útil para eliminar el fármaco circulante.

POSOLOGIA Y DOSIFICACIÓN

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento de acuerdo a cada caso en particular, no obstante la dosis usual recomendada es un comprimido al día durante o después de las comidas.

PRESENTACIÓN

FORENOL LP se presenta en envase que contiene 10 comprimidos gastrorresistentes, de liberación prolongada.