



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ACIDO TIAPROFENICO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos. Derivados del ácido propiónico.

Código ATC: M01AE11.

3.1. Farmacodinamia

Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido propiónico con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Se postula que su acción podría ser debida, al menos en parte, a la inactivación de las isoenzimas ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2 que catalizan la bioconversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, impidiendo así la intervención de éstas como mediadoras de los procesos de inflamación y generación de fiebre y dolor.

Al igual que otros AINEs, exhibe también actividad antiagregante plaquetaria.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración por vía oral el ácido tiaprofénico se absorbe casi completamente (90 - 100%) en el tracto digestivo y genera concentraciones séricas pico en 30 - 90 minutos. La ingesta concomitante de alimentos enlentece y reduce la absorción del fármaco.

Se une a proteínas plasmáticas en un 97 - 99% y exhibe un volumen de distribución de 0,04 - 0,2 L/kg. Alcanza concentraciones elevadas y sostenidas en fluido sinovial. Difunde en pequeña magnitud a la leche materna y atraviesa la placenta.

Se metaboliza en el hígado dando lugar a productos inactivos (conjugados) que se excretan, junto a pequeñas cantidades de fármaco intacto, en un 60% por la orina y el resto con las heces.

Su vida media de eliminación es de 1,5 - 3,0 horas y se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. En pacientes de edad avanzada las diferencias farmacocinéticas no son significativas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del ácido tiaprofénico resultaron negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas. En los ensayos de reproducción, aunque no hubo evidencias de teratogenicidad ni alteraciones de la fertilidad, se observó en ratas un incremento discreto de pérdidas embrionarias pre y post-implantación, además de parto retrasado y/o prolongado.

4. INDICACIONES

Tratamiento de afecciones que cursan con inflamación y/o dolor de intensidad leve o moderada.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

300 mg cada 12 horas.

5.2. Dosis máxima

La dosis señalada (600 mg/día).

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia leve a moderada, usar la dosis efectiva más baja posible. En insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia leve a moderada, usar la dosis efectiva más baja posible. En insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Dado que estos pacientes son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar limitaciones funcionales y depurativas que podrían complicar el tratamiento e incrementar los riesgos, se recomienda en ellos iniciar la terapia con dosis reducidas (menores a las usuales recomendadas) e incrementar según necesidad y tolerancia.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua. Cuando se desea un efecto rápido (analgesia) se debe administrar con estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de las comidas).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Sin embargo, en terapias de dosificación múltiple para el control de enfermedades crónicas se puede administrar con o después de las comidas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia, prolongación del tiempo de sangrado, anemia (debida a hemorragia).

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones alérgicas inespecíficas.

Frecuencia no conocida: Fotosensibilidad, angioedema, asma (en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico u otros AINEs), shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Anorexia, retención de sodio y agua.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión.

Poco frecuentes: Desorientación, ansiedad,

Frecuencia no conocida: Somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo.

Frecuencia no conocida: Cefalea, temblor.

Trastornos oculares

Poco frecuentes, Visión borrosa, conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuencia no conocida: Vértigo, tinnitus.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Dolor de pecho.
Frecuencia no conocida: Palpitaciones.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Edema, rubor.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Broncoespasmo, disnea.
Poco frecuentes: Epistaxis, estornudos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dolor abdominal, dolor epigástrico.
Frecuentes: Boca seca, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea.
Frecuencia no conocida: Melena, hematemesis, flatulencia, indigestión, acidez, constipación, gastritis, estomatitis ulcerativa, pancreatitis, enfermedad de Crohn, enterocolitis, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, perforación.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Valores de función hepática alterados, hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Erupción, prurito, urticaria, púrpura, alopecia, dermatitis bulosa (síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica), sudoración.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Cistitis.
Frecuencia no conocida: Dolor vesical, polaquiuria, polaquiuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, hematuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Cansancio/debilidad.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: www.inhrr.gob.ve.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso de ácido tiaprofénico con antiagregantes plaquetarios (como el ácido acetilsalicílico, la ticlopidina, el clopidogrel y similares), anticoagulantes (como warfarina y heparina), inhibidores de trombina (como dabigatrán), inhibidores del factor Xa (como ribaroxabán), trombolíticos (como la estreptoquinasa) o con otros AINEs incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas, incluyendo la posibilidad de sangrado gastrointestinal.

El probenecid puede reducir el metabolismo y la depuración renal del ácido tiaprofénico dando lugar a un aumento de sus niveles séricos, tiempo de vida media y riesgos de toxicidad.

El ácido tiaprofénico, al igual que otros AINEs, puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y diuréticos tiazidas. Sumado a ello, los diuréticos incrementan el riesgo de nefrotoxicidad asociado a los AINEs.

Dado que los AINEs en general pueden reducir la depuración renal del metotrexato y aumentar con ello sus concentraciones plasmáticas y riesgos de toxicidad, cabe esperar un efecto similar con el ácido tiaprofénico.

Los AINEs pueden disminuir la eficacia antihipertensiva de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II) y bloqueantes betaadrenérgicos.

Así mismo, la coadministración de un AINE con un IECA o un ARA-II puede producir deterioro de la función renal.

Los AINEs en general, incluido el ácido tiaprofénico, pueden reducir la depuración renal del litio y, como resultado, aumentar sus concentraciones plasmáticas y riesgos de toxicidad.

La combinación de ácido tiaprofénico con otros AINEs aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal y falla renal.

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal grave en pacientes que recibían AINEs y pentoxifilina.

Los corticosteroides incrementan el potencial gastrolesivo de los AINEs.

El consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con ácido tiaprofénico aumenta el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales.

El uso combinado de AINEs e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (como fluoxetina, sertralina, citalopram y similares) incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Los AINEs pueden reducir la depuración renal de la digoxina y, como resultado, aumentar sus niveles séricos y riesgos de toxicidad.

Los AINEs podrían desplazar de su unión a proteínas plasmáticas a las sulfonamidas, la fenitoína y agentes hipoglucemiantes orales, aumentando sus concentraciones séricas y la posibilidad de reacciones adversas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los AINEs incrementan el riesgo de nefrotoxicidad de inmunosupresores como ciclosporina y tacrolimus por disminución del flujo sanguíneo renal consecuente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

Estudios en animales indican que los AINEs pueden incrementar el riesgo de convulsiones asociado a los antibióticos quinolonas.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La dosificación del ácido tiaprofénico debe individualizarse en función de las necesidades particulares de cada paciente, procurando siempre el uso de la dosis efectiva más baja y durante el tiempo más corto que la condición permita. La administración de dosis superiores a las recomendadas y/o por períodos prolongados incrementa de manera considerable el riesgo de efectos adversos gastrointestinales, hepáticos, renales y cardiovasculares.

Con el uso de AINEs en general se han reportado casos severos y potencialmente fatales de hipersensibilidad que incluyen: shock anafiláctico y lesiones mucocutáneas graves como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Por ello, y considerando la posibilidad de una reacción cruzada, antes de iniciar un tratamiento con ácido tiaprofénico se debe investigar cuidadosamente en el paciente la existencia de antecedentes en tal sentido y, en caso positivo, evitar la prescripción. Así mismo, se debe instruir a los pacientes a suspender de inmediato el tratamiento y procurar asistencia médica ante la aparición repentina de: erupción generalizada u otras manifestaciones cutáneas, fiebre, inflamación de los párpados, la nariz, la boca o la garganta, debilidad y dificultad respiratoria.

El uso de AINEs se ha asociado a la ocurrencia de casos graves y ocasionalmente fatales de úlcera péptica, perforación y hemorragia gastrointestinal que pueden aparecer de manera repentina e inclusive sin síntomas previos. La experiencia clínica revela que el riesgo en tal sentido resulta particularmente elevado en los pacientes mayores de 65 años, al igual que en los que reciben concomitantemente ácido acetilsalicílico u otros AINEs, o que presentan historia previa de ulceración o sangrado de las vías digestivas. Por ello, al prescribir el producto se debe advertir a los pacientes la importancia de informar al médico si durante la terapia se presenta dolor epigástrico, ardor estomacal, dispepsia, hematemesis, sangre en heces o alguna otra manifestación sugestiva de una complicación gastrointestinal, en cuyo caso se deberá suspender de inmediato el uso del producto.

El uso de AINEs en dosis elevadas y/o por tiempo prolongado se ha vinculado a la posibilidad de eventos trombóticos cardiovasculares (como infarto de miocardio y



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

accidente cerebrovascular) que podrían comprometer la vida de los pacientes. La experiencia clínica revela que los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente o factores de riesgo para la misma (hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, sobrepeso y/o tabaquismo) resultan particularmente propensos. Por lo tanto, para el uso del producto en tales circunstancias se recomienda precaución extrema y advertir a los pacientes la importancia de notificar al médico si durante el tratamiento se presentan síntomas que hagan sospechar la reacción, como: dolor en el pecho, debilidad, disnea y/o dificultad para hablar.

El uso prolongado de AINEs puede causar toxicidad renal, en especial en pacientes en quienes las prostaglandinas ejercen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal, como sucede en aquellos con disfunción hepática y/o renal, insuficiencia cardíaca, depleción de volumen, tratamiento concomitante con diuréticos, inhibidores de la enzima angiotensina-convertasa o antagonistas de los receptores de angiotensina II y en ancianos. En ellos, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas generada por el ácido tiaprofénico podría comprometer el flujo sanguíneo renal y conducir a una insuficiencia renal aguda. En tales casos, por lo tanto, el producto debe usarse con precaución extrema y vigilancia frecuente de la función renal; y si durante el tratamiento se detecta algún grado de deterioro funcional, suspender de inmediato el mismo y evaluar la condición.

El uso de ácido tiaprofénico se ha asociado a la aparición de cistitis, la cual (si se mantiene la administración) podría agravarse y conducir en algunos casos a la necesidad de cirugía.

Por ello, se debe advertir del riesgo a los pacientes e instruirlos a suspender de inmediato el producto e informar al médico si durante el tratamiento se presentan síntomas (como: frecuencia, urgencia, disuria, nocturia o hematuria) que sugieran dicha anomalía.

Debido a su potencial efecto antiagregante plaquetario, el uso de ácido tiaprofénico en pacientes que podrían resultar afectados por una prolongación del tiempo de sangrado (pacientes con coagulopatías o con tratamiento anticoagulante) debe ser objeto de una cuidadosa valoración del balance riesgo/beneficio; y de resultar justificable su empleo, se recomienda precaución y vigilancia frecuente de los parámetros de coagulación.

Dado que con el uso de AINEs se han reportado reacciones hepáticas graves, durante el tratamiento con ácido tiaprofénico se debe vigilar con frecuencia la función hepática del paciente y advertirle la importancia de notificar al médico si se presentan: náuseas, fatiga, letargia, prurito, coloración amarilla en los ojos o la piel, dolor en el cuadrante superior derecho o síntomas parecidos a la gripe, debido a que podría constituir el pródromo de una hepatotoxicidad inducida por el fármaco.

Como los AINEs en general pueden provocar retención de líquido, edema e hipertensión, se debe prestar atención a dicha posibilidad durante el tratamiento con ácido tiaprofénico. Usar con precaución en pacientes con hipertensión y/o edema preexistente, insuficiencia hepática y/o renal leve a moderada, insuficiencia cardíaca



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

congestiva y, en general, con cualquier condición que pudiese agravarse por la acumulación o sobrecarga de fluido.

Se debe tener presente que la actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética del ácido tiaprofénico puede enmascarar los signos y síntomas de una infección.

La eficacia y seguridad del producto en niños menores de 18 años no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha reportado teratogenicidad en los ensayos experimentales con el ácido tiaprofénico, no hay estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por lo tanto, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo/beneficio, a criterio médico, sea favorable. Es importante destacar, sin embargo, que en embarazos a término el uso de AINEs se ha asociado a la posibilidad de cierre prematuro del ducto arterioso, así como a la ocurrencia de disfunción renal e hipertensión pulmonar neonatal. Igualmente, se ha planteado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría ocasionar durante el parto disminución de las contracciones uterinas y complicaciones hemorrágicas (por el efecto antiagregante plaquetario). Debido a ello, el uso del producto en el tercer trimestre del embarazo y durante el parto está contraindicado.

8.3. Lactancia

Dado que se ha evidenciado excreción de ácido tiaprofénico en la leche materna y no se dispone de información sobre la seguridad de su uso durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período por los riesgos que supone para el lactante la posible inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al ácido tiaprofénico, al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs.

Historia de asma inducida o no por ácido acetilsalicílico u otros AINEs.

Historia de úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal.

Insuficiencia renal severa.

Enfermedad hepática grave.

Insuficiencia cardíaca grave.

Uso concomitante de ácido acetilsalicílico u otros AINEs.

Tercer trimestre del embarazo y durante el parto.

Niños.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas de una sobredosificación de ácido tiaprofénico pueden incluir, según la cantidad ingerida: cefalea, mareo, somnolencia, tinnitus, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, hemorragia gastrointestinal, depresión respiratoria, hipotensión, taquicardia, falla renal aguda, disfunción hepática, convulsiones y coma.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. Vigilar la función renal y respiratoria y considerar la posibilidad de convulsiones. La diuresis forzada, la hemodiálisis y la hemoperfusión resultan ineficaces debido a la elevada unión a proteína del fármaco.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Informe al médico si se presenta algún efecto indeseable con el uso de este producto, en especial trastornos del sistema digestivo.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula, al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Úlcera gastroduodenal activa.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2022