

## Mefenaminsäure

### Charakterisierung

IUPAC (englisch): 2-(2,3-dimethylphenyl)aminobenzoic acid

Summenformel:  $C_{15}H_{15}NO_2$

Molekulargewicht: 241.3 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR) bzw. Nichtopioid Analgetikum aus der Gruppe der Anthranilsäurederivate.

### Wirkungsweise

Schmerzlindernde, fiebersenkende und entzündungshemmende Eigenschaften. Die fiebersenkende Wirkung wird in Tierexperimenten als max. 1/33 derjenigen von Indomethacin angegeben [1].

### Pharmakokinetik

#### Nichtschwangere

*Absorption:* Nach oraler Gabe beträgt die Absorption 80% [2]. *Distribution:* Die Bindung an Plasmaproteine ist 90% [3]. Nach oraler Einnahme von 250-500 mg werden maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) nach 1.5-2.0 Std. ( $T_{max}$ ) erreicht [2,4,5]. Nach oraler Einnahme von 250 mg bei männlichen Probanden liegt  $C_{max}$  bei 3.8 (2.7-5.4)  $\mu\text{g/ml}$ ; die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve ( $AUC_{tot}$ ) wird mit 15.5 (11.7-20.6)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  angegeben [2,4]. *Metabolismus:* In der Leber werden die Metaboliten 3-Hydroxymethylmefenaminsäure und 3-Carboxymefenaminsäure gebildet, die als Glukuronidkonjugate mit dem Urin ausgeschieden werden.

#### Schwangerschaft

Die Datenlage in der Schwangerschaft ist auf eine Untersuchung an 27 Frauen, die eine einmalige Dosis von 500 mg Mefenaminsäure innerhalb eines SS-Abbruchs (15-22 SSW) eingenommen hatten, beschränkt: Die Mefenaminsäurekonzentration 40-180 Min. nach der Einnahme schwankte im mütterlichen Blut zwischen 0.1 und 6.3  $\mu\text{g/ml}$ , im fetalen Blut (n=12) zwischen 0.1 und 3  $\mu\text{g/ml}$ ; die fetale Konzentration betrug 35-54% der mütterlichen und korrelierte mit der mütterlichen (r=0.95); in der Amnionflüssigkeit (n=5) konnte keine Mefenaminsäure nachgewiesen werden (Methode: Fluorimetrie [6]) [7].

#### Stillzeit

Auch für die Stillzeit liegen kaum Daten vor. Publiziert ist eine einzige Kinetikstudie mit 10 stillenden Müttern (2.-4. postpartaler Tag), die eine Dosis von 3x250 mg Mefenaminsäure/Tag erhielten (8.00, 12.00 und 16.00 Uhr). Es wurden an jedem Studientag um 10.00 Uhr (2 Std. nach der morgendlichen Mefenaminsäureeinnahme) Proben von mütterlichem Blut und Muttermilch abgenommen; die mittleren (nicht proteingebundenen) Mefenaminsäurekonzentrationen ( $\mu\text{g/ml}$ ) betragen: 0.95, 0.97 bzw. 0.91 (mütterliches Plasma); 0.17, 0.13 und 0.21 (Muttermilch). Am 4. postpartalen Tag nachmittags 1 Stunde nach der Stillmahlzeit wurden bei den Kindern je eine Blut- und eine Urinprobe gewonnen; die mittlere freie Konzentration im Blut betrug 0.08  $\mu\text{g/ml}$  und die totale Konzentration im Urin 9.8  $\mu\text{g/ml}$  (Methode: Fluorimetrie, Detektionslimite (blank): 0.1-0.2  $\mu\text{g/ml}$ ; die Werte in der Muttermilch und im kindlichen Blut liegen in diesem Bereich) [6]) [8].

#### Frühgeborene

Bei Frühgeborenen, die zur Schliessung des Ductus arteriosus Botalli mit Mefenaminsäure (2 mg/kg oral) behandelt wurden, zeigten die Kinetikwerte enorme Schwankungen: Die  $C_{max}$  variierte zwischen 1.2 und 6.1.  $\mu\text{g/ml}$  bei  $T_{max}$  von 2-18

Std.; die Plasmaeliminationshalbwertszeit  $t_{1/2}$  variierte zwischen 3.8 und 43.6 Std. [9].

### **Dosierung**

- 3x500 mg /Tag [3].
- Nach einer Episiotomie 1x500 mg als Einzeldosis
- NNT = 4; 50% Schmerzreduktion für 6 Std.) [10].

### **Anwendung**

- Akute und chronische Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen, Muskelschmerzen, Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule (Bandscheibenbeschwerden), Kopfschmerzen
- Schwellung und Entzündung nach Verletzungen oder Operationen inkl. zahnärztlichen Eingriffen
- Postpartale Schmerzen (Sektio, Episiotomie)
- (Bei prämenstruellem Syndrom, Dysmenorrhoe, Menorrhagie)
- Als Tokolytikum bei drohender Frühgeburt [11]
- Behandlung eines Polyhydramnions [12]
- Zur Schliessung eines offenen Ductus Botalli bei Früh-/Neugeborenen [9]

### **Unerwünschte Wirkungen (UAW)**

#### **Nichtschwangere**

- Zeichen einer Überdosierung (>2.5 g; Plasmakonzentration >10 µg/ml): Krämpfe, Muskelzuckungen, Erbrechen, Diarrhoe, akutes Nierenversagen, Koma [3,13].
- Im Vordergrund steht die Hemmung der Prostaglandinsynthese ubiquitär und der damit verbundenen Effekte: GI-Trakt: Verlust der lokal protektiven Wirkung von Prostaglandinen in der Magen-/Darmmucosa: häufig wird über Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen geklagt, gelegentlich über Appetitlosigkeit, Flatulenz, Obstipation, Enterocolitis, gastrointestinale Ulcera (mit oder ohne okkulten Blutungen und Perforation in Einzelfällen); Niere: Hemmung der Nierenfunktion; Gerinnungssystem: verlängerte Blutung.
- Gelegentlich treten Hautreaktionen auf: Perspiration, Urticaria, Pruritus [3].
- Hypersensibilitätsreaktionen auf NSAR (ZNS-Wirkungen, Asthma, allergische Reaktionen u.a.) [3].
- Erhöhtes Risiko für kardiale UAW [3].
- Mefenaminsäure zeigt in humanen erwachsenen und fetalen Leberzellen in-vitro eine Hemmung der Phenol-Sulfotransferasen A1 und A3 [14]; die klinischen Konsequenzen bei den entsprechenden Enzymsubstraten (z.B. Salbutamol) sind bisher nicht bekannt.

#### **Schwangere/Fetus/Neugeborene**

- Das teratogene Risiko von Mefenaminsäure ist aufgrund des Fehlens von entsprechenden Daten nicht bekannt.
- Vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus Botalli: In der Placebo kontrollierten Studie von Mital et al. 1992 [11] zur Anwendung von Mefenaminsäure bei Schwangeren (30-36 SSW) als Tokolytikum (3x500mg/Tag; Anwendung mehrere Tage; keine exakten Angaben) sind weder bei den Schwangeren (n=80), noch bei den exponierten Neugeborenen (50% davon Frühgeborene) unerwünschte Wirkungen beschrieben; ein Fallbericht aus dem Jahre 1991 zeigt bei einem Frühgeborenen (34 SSW) nach Behandlung der Mutter wegen Polyhydramnion

mit Mefenaminsäure jedoch einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli [12].

- Wehenhemmung: Aufgrund der Prostaglandinsäuresynthesehemmung ist Mefenaminsäure tokolytisch und darf deshalb zur Analgesie peri-/subpartal nicht verwendet werden.

### **Kontraindikationen [3]**

- Gastrointestinale Ulcera oder Blutungen; entzündliche chronische Darmerkrankungen
- Bekannte Porphyrie
- Cave bei Pat. mit bekannter Hypersensibilität auf Acetylsalicylsäure oder andere NSAR sowie bei Patientinnen mit unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden, Asthma, gestörter Leber- und Nierenfunktion.
- Die Verabreichung im 3. Trimenon der Schwangerschaft (Schliessung des Ductus arteriosus Botalli; peri-/subpartal: Hemmung von Wehen) und in der Stillzeit erfolgt im „off label use“ (Kontraindikation laut Kompendium [3]).

### **Interaktionen**

- Mefenaminsäure senkt die Ausscheidung von Lithium (möglicherweise über die Hemmung renaler Prostaglandinsäuren) und erhöht dadurch dessen Plasmakonzentration [3,15,16].
- Mefenaminsäure bindet zu 90% an Plasmaproteine und kann daher die Bindung anderer Substanzen an Albumin konkurrieren [3].
- Die Absorption von Mefenaminsäure wird durch die gleichzeitige orale Verabreichung von Magnesiumhydroxid (z.B. in Antacida enthalten) beschleunigt ( $T_{max}$  und  $C_{max}$  steigen an) [17].
- Die Kombination mit Antikoagulantien vom Warfarintyp sollte wegen des verstärkten antikoagulativen Effektes und des damit verbundenen erhöhten Risikos von Blutungen und Ulcera vermieden werden [18].

### **Empfehlungen**

#### **Fachgesellschaften**

- **American Academy of Pediatrics (AAP):** "Reported sign or symptom in infant or effect on lactation: none" [19].

#### **Fachorganisationen**

- **Food and Drug Administration (FDA):** SS Kategorie C [20].

Nicht verfügbar:

AAFP, ACOG, CNGO, DGGG, OEGGG, RCOG, SGGG, SOGC

Embryotox, ENTIS, European Teratology Society, Reprotox®

#### **Empfehlung der SAPP**

**Mefenaminsäure ist in der Schwangerschaft und in der Stillzeit kaum untersucht. Eine einmalige oder kurzzeitige Anwendung bei Schmerzen in der Schwangerschaft oder Stillzeit ist daher nur gerechtfertigt, wenn andere Analgetika eine ungenügende Wirkung gezeigt haben. Wie alle NSAR kann Mefenaminsäure den Ductus arteriosus Botalli verschliessen; eine längere Anwendung speziell im 3. Trimenon der Schwangerschaft ist aus diesem Grund gänzlich zu vermeiden. Die bisher im Blut des gestillten Kindes ermittelten Konzentrationen betragen < 10% deren im mütterlichen Blut.**

## Literatur

### Guidelines

- [19] AAP: AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Drugs. The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. *Pediatrics* 201;108:776-89.  
 [20] FDA: <http://www.drugs.com/pregnancy/mefenamic-acid.html>

### Cochrane Database Reviews

- [10] Moll R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral mefenamic acid for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD007553.

### RCT

- [11] Mital P, Garg S, Khuteta RP, Khuteta S, Mital P. Mefenamic acid in prevention of premature labour. *J R Soc Health* 1992;112:214-6.

### Pharmakokinetik

- [2] Hart FD, Huskisson EC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Current status and rational therapeutic use. *Drugs* 1984;27:232-55.  
 [4] Rawashdeh NM, Najib NM, Jalal IM. Comparative bioavailability of two capsule formulations of mefenamic acid. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:329-33.  
 [5] Tall AR, Mistilis SP. Studies on Ponstan (mefenamic acid): I. Gastro-intestinal blood loss; II. Absorption and excretion of a new formulation. *J Int Med Res* 1975;3:176-82.  
 [7] MacKenzie IZ, Graf AK, Mitchell MD. Prostaglandins in the fetal circulation following maternal ingestion of a prostaglandin synthetase inhibitor during mid-pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1985;23:455-8.  
 [8] Buchanan RA, Eaton CJ, Koeff ST, Kinkel AW. The breast milk excretion of mefenamic acid. *Curr Ther Res Clin Exp* 1968;10:592-7.  
 [9] Ito K, Niida Y, Sato J, Owada E, Ito K, Umetsu M. Pharmacokinetics of mefenamic acid in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:387-91.  
 [17] Neuvonen PJ, Kivistö KT. Effect of magnesium hydroxide on the absorption of tolfenamic and mefenamic acids. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:495-501.

### In vitro Studien /Analytik

- [6] Glazko AJ. Experimental observations on flufenamic, mefenamic and meclofenamic acids. 3. Metabolic disposition. *Ann Phys Med* 1966;Suppl:23-36.  
 [14] Vietri M, Vaglini F, Pietrabissa A, Spisni R, Mosca F, Pacifici GM. Sulfation of R(-)-apomorphine in the human liver and duodenum, and its inhibition by mefenamic acid, salicylic acid and quercetin. *Xenobiotica* 2002;32:587-94.

### Tierexperimente

- [1] Winder CV. Experimental observations on flufenamic, mefenamic, and meclofenamic acids. I. Pharmacology. *Ann Phys Med* 1966;Suppl:7-16.

### Fallberichte

- [12] Menahem S. Administration of prostaglandin inhibitors to the mother; the potential risk to the fetus and neonate with duct-dependent circulation. *Reprod Fertil Dev* 1991;3:489-94.  
 [13] Balali-Mood M, Critchley JA, Proudfoot AT, Prescott LF. Mefenamic acid overdose. *Lancet* 1981;1(8234):1354-6.  
 [15] Shelley RK. Lithium toxicity and mefenamic acid. A possible interaction and the role of prostaglandin inhibition. *Br J Psychiatry* 1987;151:847-8.  
 [16] MacDonald J, Neale TJ. Toxic interaction of lithium carbonate and mefenamic acid. *BMJ* 1988 19;297:1339.

### Review

- [18] Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother* 1995;29:1274-83.

### Fachinformation

- [3] Arzneimittelkompendium der Schweiz: [www.compendium.ch](http://www.compendium.ch)