

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEFERSIL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/2

|                                          |                |
|------------------------------------------|----------------|
| INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE      |                |
| DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL            |                |
| SUBDEPTO. REGISTRO                       |                |
| UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES |                |
| 07 AGO 2011                              |                |
| N° Ref.                                  | RF 259441/11   |
| N° Registro.                             | F-18766/11     |
| Firma Profesional:                       | <i>[Firma]</i> |

**Ampollas de 2 ml****Composición:**

Cada ampolla de 2 ml contiene:

Clonixinato de Lisina 100 mg

Excipientes: polietilenglicol 400, propilenglicol, lisina 50%, agua para inyectables, cs.**Acción Terapéutica:** Analgésico- antiinflamatorio.**Vía de administración:** Intravenosa o intramuscular.**MECANISMO DE ACCION**

**Clonixinato de Lisina :** La actividad analgésica de este compuesto se debe fundamentalmente a la inhibición de la ciclooxigenasa , enzima responsable de la producción de prostaglandinas, quienes ya sea por su acción directa sobre las terminaciones nerviosas que transmiten el impulso doloroso o porque modulan la acción de otros mensajeros químicos como bradiquininas, histaminas , complemento, etc, generan la respuesta dolorosa e inflamatoria. Estudios recientes, tanto "in vitro" como "in vivo", demuestran que Clonixinato de Lisina es un antiprostaglandínico que a dosis terapéuticas actúa principalmente inhibiendo la ciclooxigenasa inducible(COX-2) mediadoras de la inflamación y en menor grado sobre la enzima ciclooxigenasa constitutiva(COX-1) de la mucosa gastrointestinal y de los riñones, donde dichas sustancias ejercen una función protectora.

Es importante hacer notar que, Clonixinato de Lisina es un AINE que a dosis terapéutica por vía oral no modifica la producción basal de PGE2, produciendo una profunda disminución de la producción de 5-HETE, lo que indicaría una probable acción inhibitoria sobre la 5-lipooxigenasa, primera enzima de la cascada metabólica del ácido araquidónico hacia la formación de HETES y de los leucotrienos implicados en la infiltración celular en el foco lesional y la generación de radicales libres. Esta información explicaría la baja incidencia de los efectos gastrolesivos del Clonixinato de Lisina(Franchi A M. Et al).

**Farmacocinética:**

Clonixinato de Lisina se absorbe rápidamente y completamente con niveles que se logran dentro de los 15 minutos. Tiene un tiempo de vida media de 90 minutos. La droga se metaboliza principalmente en el hígado, distribuyéndose los metabolitos hidroxilados e hidroximetilados a nivel sanguíneo con un tiempo de vida media de eliminación de  $1,5 \pm 0,13$  horas, y es eliminada por el riñón.

**INDICACIONES**

Nefersil está indicado en todos aquellos procesos en que el dolor es el síntoma principal o secundario, de tipo agudo o crónico, cualquiera sea su intensidad, origen y localización.

**USOS**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## NEFERSIL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/ 2 mL

Nefersil ha demostrado excepcional eficacia en alivio de dolores post-traumáticos, dolores del pre y post-operatorio y del post-parto. cefaleas, dolores dentales, articulares, dolores ginecológicos como dismenorrea y urológicos, entre otros.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad reconocida al clonixinato de lisina o algún componente de la formulación.

Debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no debe administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoídeas asociadas a Acido Acetilsalicílico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.

Úlcera péptica activa o hemorragia gastroduodenal.

Antecedentes de broncoespasmos, pólipos nasales, angioedema o urticaria ocasionadas por la administración de ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Tratamiento del dolor perioperatorio de los pacientes sometidos a cirugía de by-pass coronario.

Salvo indicación médica, no se recomienda su administración a menores de 12 años.

**ADVERTENCIAS**

Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir este medicamento.

Puede producirse sangrado gastrointestinal o ulceración/perforación en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o una historia previa de eventos gastrointestinales. Si se produce sangrado o ulceración gastrointestinal, se debe discontinuar la terapia con Clonixinato de lisina. Al igual que todos los AINEs, NEFERSIL debe ser usado con precaución en pacientes con trastornos gastrointestinales, incluyendo antecedentes de ulceración, de hemorragia gastrointestinal, de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn.

Se han producido reacciones anafilactoídeas ~~anfilactoídeas~~ en pacientes asmáticos sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Acido Acetilsalicílico u otro AINE.

-Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Ácido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.

Los pacientes de edad avanzada son particularmente susceptibles de sufrir los efectos adversos de los AINEs, incluyendo hemorragia y perforación gastrointestinal, compromiso de la función renal, cardíaca y hepática. Por lo tanto, es recomendable un monitoreo clínico adecuado.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEFERSIL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/ 2 mL

**PRECAUCIONES**

- Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.
- Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno
- Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar la retención de fluidos además de edema periférico.
- Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.
- Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardíaca o disfunción hepática, glomerulonefritis crónica deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

~~NEFERSIL se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes digestivos, de úlcera péptica (gastro-duodenal), hemorragias intestinales o gastritis y en aquellos en tratamiento con anticoagulantes.~~

~~Administrar con precaución en pacientes con función renal disminuida, en pacientes deshidratados, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico u otras enfermedades renales evidentes, pacientes en tratamiento con diuréticos, o bien los que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores con hipovolemia subsiguiente. En estos pacientes se deberá controlar el volumen de la diuresis y la función renal al iniciar el tratamiento.~~

**Embarazo:** Si bien los estudios no han evidenciado efectos teratogénicos, no existe experiencia suficiente con la administración de Clonixinato de lisina a mujeres embarazadas. Por lo tanto **NEFERSIL** no debe ser administrado durante el embarazo.

**Lactancia:** Debe consultar al médico antes de usar este medicamento si está amamantando.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## NEFERSIL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/ 2 mL

**Uso geriátrico:** Como sucede con todos los antiinflamatorios de este grupo, administrar con precaución a los pacientes ancianos, ya que en los mismos puede existir alteración de la función renal, hepática o cardiovascular.

**INTERACCIONES:** Como NEFERSIL es un medicamento AINE, es necesario tener presente algunas interacciones farmacológicas descritas para esta clase de medicamentos, principalmente como medidas de precaución.

Existen antecedentes de que los AINES poseen las siguientes interacciones:

Anticoagulantes orales, ticlopidina, heparina (administración sistémica), trombolíticos: mayor riesgo de hemorragia. Sin embargo, NEFERSIL ha demostrado no potencializar los efectos de anticoagulantes, ni aumentar significativamente los tiempos de coagulación.

Acido acetilsalicílico en altas dosis y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, cortico-esteroides, colchicina y suplementos de potasio: aumenta el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales, incluyendo úlcera gastroduodenal y hemorragia digestiva.

Insulina y antidiabéticos orales: Los AINEs pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de estos medicamentos.

Diuréticos: La administración conjunta de un AINE con un Diurético puede inducir en éste último una disminución de los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos. Si la condición fisiológica del paciente revela un estado de deshidratación inminente, previo al tratamiento deberá ser rehidratado.

Antihipertensivos: Los beta-bloqueadores, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, ARAll, etc, pueden ver disminuida su capacidad antihipertensiva.

Litio: El uso concomitante de los AINES y los derivados de Litio (sales de litio, carbonato de litio) aumentan los niveles plasmáticos del litio.

Medicamentos digitálicos: El riesgo de toxicidad digitálica se ve aumentado debido a que el uso concomitante con algunos AINES incrementan los niveles plasmáticos de los digitálicos.

Metotrexato: Se deberán realizar controles hematológicos frecuentes cuando se establezca el tratamiento simultáneo de algún AINE y Metotrexato, puesto que puede aumentar la toxicidad por Metotrexato.

Ciclosporina: La asociación de un AINE con Ciclosporina puede resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de ésta y por ende en un mayor riesgo de toxicidad.

Probenecid: Se ha observado que el Probenecid aumenta los niveles plasmáticos de algunos AINES aumentando su eficacia y/o exaltando también sus efectos adversos.

En caso de que aparezcan estos efectos adversos, puede ser necesario un ajuste posológico del AINE empleado, reduciendo su dosis.

**REACCIONES ADVERSAS**

En dosis terapéuticas **NEFERSIL** es un medicamento bien tolerado.

Pueden presentarse algunos efectos que habitualmente desaparecen durante el tratamiento: dolor en el sitio de inyección, acidez de estómago, gastralgias, somnolencia, mareos, sudoración, escalofríos, náuseas o vómitos.

**Posología:**

NEFERSIL INYECTABLE \* USO ENDOVENOSO

Dosis sugerida: 8,5 mg / Kg al día (adultos).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## NEFERSIL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/ 2 mL

Uso en goteo continuo: diluir 400-600 mg en 500 ml de suero glucosado. Pasar 20 ml/hora (24 horas).

Uso fraccionado: diluir 100 mg en 50 ml de suero glucosado cada 8 horas (pasar en no menos de 15 minutos).

Uso directo: diluir 1 o 2 ampollas de 100 o 200 mg al 1% (en 10 o 20 ml) e inocular lento cada 8 horas.

Se sugiere administrar parenteralmente con la solución a temperatura corporal.

**NEFERSIL INYECTABLE \* USO INTRAMUSCULAR**

1 o 2 ampollas de 100 o 200 mg 3 a 4 veces al día. Inoculación lenta.

Puede iniciarse la terapia antes, durante o después del acto quirúrgico. Administraciones previas permitirían obtener mejor analgesia en el post-operatorio.

**CONSERVACIÓN:** Conservar en ambiente fresco, a no más de 30°C.

***Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.***

***Mantener fuera ~~alejado~~ del alcance de los niños.***

**REFERENCIAS**

1 Katchen B., Buxbaum S., and Ning J. Disposition of clonixin 2-(3-chloro-o-toluidino) nicotinic acid in human. J. Pharmacol. Exp. Ther. 187: 152 – 157. 1973

2 Katchen B., Buxbaum S., Meyer J., Ning H. Metabolism and pharmacokinetic of a new nonsteroid, anti-inflammatory agent, 2-(3-chloro-o-toluidino)nicotinic acid(clonixin) in rats, dogs and monkeys. J. Pharmacol Exptl. Ther., 184: 453 – 464, 1973

3 Pico JC, De Buacar RNW, Gallo Pecca J, Martínez M: Contribución al estudio de la farmacocinética del Clonixinato de lisina en un modelo multicompartimental. Prensa Med. Argent. 1977; 64: 20 – 24.

4 Terragno A, Ecke NI, de los Santos AR, Terragno NA: Effect of Lysine Clonixinate on 14C arachidonic acid in the human articular cartilage. IV World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Mannheim-Heidelberg, Germany, July 23-28, 1989.

5 Cayetti LM, de los Santos AR, Martí ML, Di Girolamo G, Niselman V. Lysine clonixinate versus aspirin in the treatment of gonarthrosis. Curr. Ther. Res. 1995; 56(9): 894-905.

6 Franchi A, Di Girolamo G, de los Santos AR, Martí ML, Gimeno MAF. Efecto del Clonixinato de Lisina y la Indometacina sobre la actividad de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa de colon aislado de pacientes con neoplasias. Medicina(Buenos Aires) 1998; 58: 291-94.

7 Furst, D.E. and Paulus, H. Lack of effect of rheumatoid arthritis on clonixin metabolism. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 17(5): 622 – 626. 1975.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEFERSIL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/ 2 mL

---

- 8 Katchen, B., Buxbaum, S. And Ning, J. Disposition of clonixin 2-(3-chloro-o-toluidino) nicotinic acid in human. J.Pharmacol.Exp. Ther.187:152-157, 1973.
- 9 Krymchantowski AV, Barbosa JS. Clonixinato de lisina injetável intravenoso para o tratamento agudo das enxaquecas: um estudo piloto aberto. Arq Neuropsiquiatr 1999;57:606-609.
- 10 Krymchantowski AV, Silva MT. Intravenous Lysine clonixinate for the acute treatment of severe migraine attacks: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Curr Therap Res 2003;64:505-513.
- 11 Nefersil solución inyectable 100 mg/2 ml. Folleto médico aprobado por I.S.P., Reg. F- 2394/09.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL