

NEFERSIL ANALGÉSICO



COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: clonixinato de lisina 125 mg.

Cada ampolla de 2 ml contiene: clonixinato de lisina 100 mg.

Cada ampolla de 4 ml contiene: clonixinato de lisina 200 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

La actividad analgésica de NEFERSIL 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, histamina, complemento, etc, generan la respuesta dolorosa e inflamatoria. Estudios recientes, tanto in vitro como in vivo, demuestran que NEFERSIL es un antiprostaglandínico que a dosis terapéuticas actúa principalmente inhibiendo la ciclooxigenasa inducible (COX-2) y en menor grado la ciclooxigenasa constitutiva (COX-1). Por otro lado se ha descrito que NEFERSIL, posee una acción analgésica a nivel central, indirecta, puesto que su efecto analgésico es revertido parcialmente por naloxona (antagonista de las acciones de la morfina y otros opiáceos). Teniendo en cuenta que NEFERSIL no se une a receptores opioides, debería suponerse que la interacción con naloxona podría vincularse a un efecto de naturaleza "opioide relacionada", a través de la liberación de opioides endógenos como las beta-endorfinas.

Estos hechos experimentales fundamentan el por qué NEFERSIL posee una actividad analgésica 5 veces mayor que la del ácido acetil salicílico y dipirona, y al menos, comparable a ketorolaco, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco y tramadol.

NEFERSIL administrado oralmente en cuadros dolorosos de intensidad severa como el dolor post fractura de cadera o hernioplastía inguinal ha demostrado producir analgesia con una potencia comparable a la de una asociación entre un AINE y un derivado morfínico (paracetamol 500 mg-codeína 30 mg),, consiguiendo que el 90% de los pacientes tuviera una analgesia eficaz, evitando la necesidad de medicación adicional de rescate.

Hay reportes que han demostrado que 300 mg de NEFERSIL (algo más que 2 comprimidos) producen a las 2 horas de su administración, un efecto analgésico comparable a 6 mg de morfina intramuscular en pacientes con dolor post cirugía ortopédica, lo cual permite postergar la administración de morfina o disminuir las dosis a utilizar, reduciendo con esto el riesgo de dependencia farmacológica y de depresión respiratoria.

Cuando se inhibe la Ciclooxygenasa se puede producir un aumento en los productos de la lipooxygenasa, la otra vía metabólica que degrada el ácido araquidónico para formar ácido hidroxiperoxisatetraenoico (5-HEPTE), ácido hidroxieicosatetraenoico (5-HETE) y leucotrienos (LTs), debido al exceso de ácido araquidónico que queda disponible al inhibir la COX.

Estudios recientes han demostrado que NEFERSIL es un AINE que a dosis terapéutica, produce además una disminución de 5-HETE, lo que indicaría una probable acción inhibitoria sobre la lipooxygenasa y la formación de leucotrienos implicados en la infiltración celular del foco lesional y la generación de radicales libres que contribuyen a la cronicación del proceso inflamatorio.

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO

Diversos estudios farmacocinéticos realizados con NEFERSIL comprimidos han evidenciado una rápida y completa absorción oral, en comparación a otros AINEs, con una biodisponibilidad del 75%.

Se ha descrito para una dosis terapéutica de 125 a 250 mg, cada 8 horas, administrada oralmente, una concentración máxima promedio de 6 µ/ml que se alcanza en un tiempo promedio de 45 minutos (Tmax). Se ha comprobado además, que los alimentos no retrasan el Tmax ni la cantidad de droga absorbida.

La distribución se realiza a través de una alta unión a proteínas, (98% de unión a albúmina).

La droga se metaboliza en su mayor parte en el hígado y si bien no aparecen reportes que indiquen la vía exacta de su metabolización, dada su similitud estructural con los nicotínicos es posible inferir que la vía de metabolización de NEFERSIL sea vía CYP 2A6. Los metabolitos detectados en la sangre son hidroxilados e hidroximetilados, con un tiempo de vida media de eliminación de $1,5 \pm 0,13$ horas, los que son excretados por el riñón y una pequeña porción por la bilis.

NEFERSIL no se acumula luego de dosis sucesivas debido a su corta vida media de eliminación.

INDICACIONES

NEFERSIL está indicado en todos aquellos procesos, en que el dolor es el síntoma principal o secundario, cualquiera sea su tipo, intensidad, origen y localización. NEFERSIL ha demostrado excepcional eficacia en algias de tipo: traumatológico, reumatológico, ginecológico, urogenital, oncológico, otorrinolaringológico, neurológico, pre y postquirúrgico y odontológico.

CONTRAINDICACIONES

NEFERSIL al igual que otros AINES está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad reconocida al Clonixinato de Lisina, úlcera péptica activa, o hemorragia gastroduodenal, embarazo (aunque no se ha comprobado efecto alguno sobre la gestación, a las dosis habitualmente sugeridas).

Además, antecedentes de broncoespasmo, pólipos nasales, angioedema o urticaria ocasionadas por la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINES. Todos estos eventos podrían aparecer en pacientes susceptibles, cuyos organismos reconocen al fármaco como alérgeno y por tanto se trata de reacciones alérgicas al medicamento, que pueden presentarse de manera cruzada entre fármacos de la misma clase, aunque se trate de drogas distintas.

TOLERANCIA Y SEGURIDAD

A pesar de su elevada potencia analgésica, NEFERSIL es bien tolerado y significativamente más seguro que otros analgésicos, como ketorolaco, ketoprofeno y naproxeno, entre otros. El fundamento de este excelente perfil de seguridad, tiene que ver obviamente con su efecto antiprostaglandínico preferente sobre las PGs dolorosas. Estudios recientemente publicados, demuestran que NEFERSIL actúa, a dosis terapéuticas, inhibiendo principalmente la COX-2 inducible, y en menor grado la COX-1 constitutiva, responsable de la síntesis de PGs protectoras a nivel gástrico, renal y plaquetario.

Por lo tanto, y al igual como ocurre con otros AINES, los secundarismos habitualmente reportados con NEFERSIL pertenecen a la esfera gastrointestinal. Sin embargo, y a diferencia de éstos las reacciones adversas son poco frecuentes, pudiendo presentarse náuseas, vómitos y gastralgias, pero de carácter leve y transitorio. La incidencia y naturaleza de los secundarismos reportados en una gran variedad de estudios clínicos realizados con NEFERSIL dan cuenta de: gastralgias (1.7%), acidez (2.6%), náuseas (2.6%), vómitos (1.25 %), diarrea (0.08%) y meteorismo (1.6%). En tratamientos de 5 a 7 días, prácticamente no hubo deserción de la terapia a causa de estos secundarismos.

La evaluación global de la tolerancia del tratamiento con NEFERSIL, es calificada como muy buena y buena por el 94.5% de los médicos tratantes y por el 96% de los pacientes tratados.

NEFERSIL a diferencia de ketorolaco, ketoprofeno, naproxeno, etc, no inhibe potentemente, a dosis terapéuticas la COX-1 estomacal, renal y plaquetaria, por lo que NEFERSIL no presenta riesgos elevados de toxicidad gástrica severa; no presenta riesgos de toxicidad renal severa; y no aumenta los tiempos de coagulación. A diferencia de estos y otros AINES con reconocido y e importante efecto antiagregante plaquetario, como el ácido acetilsalicílico, NEFERSIL ha demostrado contundentemente no afectar la función plaquetaria, por lo que incluso puede ser administrado con toda seguridad antes de la intervención quirúrgica (se obtiene mejor analgesia postquirúrgica); puede ser administrado con mayor seguridad en pacientes que deben usar anticoagulantes en forma concomitante o en pacientes con defectos hemostáticos.

Además, NEFERSIL a diferencia de la morfina y otros opioides débiles como tramadol, no actúa a nivel central bloqueando receptores opioides, por tanto está exento de

secundarismos como mareos, sedación, hiperactividad del SNC y riesgos de dependencia y depresión respiratoria.

TOXICIDAD

La toxicidad aguda de NEFERSIL es muy inferior a la de los analgésicos comunes y proporciona índices de seguridad sumamente amplios. En la rata la DL 50 vía oral es de 335 mg/Kg , vía intravenosa es de 170 mg/Kg. En el ratón la DL 50 vía oral es de 610 mg/Kg , vía intravenosa es de 146 mg/Kg.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

NEFERSIL se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes digestivos, de úlcera péptica gastroduodenal o gastritis y en aquellos en tratamiento con anticoagulantes.

Aunque no se ha descrito caso alguno durante la administración de NEFERSIL, es sabido que los antiinflamatorios no esteroideos en general, inhiben la síntesis de prostaglandinas que promueven la irrigación renal. En enfermos cuya perfusión renal se encuentra disminuida, la administración de estos fármacos puede precipitar una descompensación de la función renal, generalmente reversible al interrumpir el tratamiento con el fármaco en cuestión. Particularmente susceptibles a esta complicación, son los pacientes deshidratados, con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico u otras enfermedades renales evidentes, aquellos que reciben diuréticos, o bien los que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores con hipovolemia subsiguiente. En estos enfermos se controlará el volumen de la diuresis y la función renal al iniciar el tratamiento.

Un efecto que puede observarse ocasionalmente durante la terapéutica con los antiinflamatorios no esteroideos, tampoco referido durante la terapéutica con NEFERSIL, es la elevación de los niveles plasmáticos de las transaminasas o de otros parámetros de la función hepática.

Lactancia: Los estudios toxicológicos en seres humanos demostraron que la excreción de NEFERSIL en la leche materna es pequeña. No obstante, se evaluará la relación riesgo/beneficio cuando se deba administrar a mujeres en período de lactancia.

Uso geriátrico: Como sucede con todos los antiinflamatorios, 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 AINE, es necesario tener presentes algunas interacciones farmacológicas descritas para esta clase de fármacos, principalmente como medida precautoria. Existen antecedentes de que los AINES interactúan con los siguientes principios activos:

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, corticoesteroides, colchicina y suplementos de potasio: Aumentan el riesgo de

efectos secundarios gastrointestinales, incluyendo úlcera gastroduodenal y hemorragia disgestiva.

Insulina y antidiabéticos orales: Los AINEs pueden aumentar el efecto hipoglicémico de estos fármacos.

Diuréticos: La administración conjunta de un AINE con un Diurético puede inducir en éste último una disminución de los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos, probablemente por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Producto del uso concomitante puede disminuir el flujo sanguíneo renal y provocar insuficiencia renal aguda. Si la condición fisiológica del paciente revela un estado de deshidratación inminente, previamente deberá ser rehidratado.

Antihipertensivos: Los betabloqueadores, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, ARAII, etc, pueden ver disminuida su capacidad antihipertensiva, debido a que los AINEs pueden inhibir las prostaglandinas vasodilatadoras renales.

Litio: El uso concomitante de los AINEs y los derivados de Litio (sales de litio, carbonato de litio) aumentan los niveles plasmáticos del litio, por lo que se deberá controlar los niveles plasmáticos de éste.

Glucósidos cardiotónicos (digitálicos): El riesgo de toxicidad digitalica 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 hematológica 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.

Sales de oro: La administración conjunta de las sales de oro con los AINEs incrementa el riesgo de efectos adversos de tipo renal.

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 de los AINEs empleados, reduciendo su dosis.

POSOLÓGIA

1 a 2 comprimidos, 3 veces al día, según la intensidad del dolor. Los comprimidos deben ser tomados con abundante agua y no deben ser fraccionados ni masticados.

NEFERSIL INYECTABLE * USO ENDOVENOSO

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

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.

PRESENTACIONES

Envases con 10 comprimidos recubiertos.

Envases con 5 ampollas de 100 mg.

Envases con 2 ampollas de 200 mg.

Para uso clínico:

Envases con 100 ampollas de 100 mg.

Envases con 50 ampollas de 200 mg.