

Dalarsen®

(Meloxicam/Tizanidina)

Cápsulas de liberación prolongada



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Meloxicam	15 mg
Clorhidrato de Tizanidina equivalente a de Tizanidina base	2 mg
Exipiente cbp	1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Dalarsen está indicado para el tratamiento de los síndromes dolorosos musculoesqueléticos que se manifiestan con espasmos musculares e inflamación y en aquellos cuadros donde se requiera el empleo de un relajante muscular y un antiinflamatorio no esteroideo.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética

Para la combinación se realizó un estudio de caracterización farmacocinético de las cápsulas de liberación modificada conteniendo Meloxicam 15 mg y Tizanidina 2 mg (véase Tabla 1 y Tabla 2). La administración fue dosis única en condiciones de ayuno y la población de estudio involucró a 12 sujetos sanos de ambos sexos, donde se obtuvieron los siguientes parámetros:

Tabla 1. Estadística descriptiva para los parámetros farmacocinéticos de Tizanidina cuando se administra en combinación con Meloxicam.

Parámetro Farmacocinético	Media Aritmética	Error Estándar
T _{máx} (h)	3.83	0.34
C _{máx} (ng/mL)	0.95	0.24
ABC0-t (h*ng/mL)	6.52	1.51
Constante de eliminación Ke (1/h)	0.14	0.01
Vida media de eliminación (h)	5.39	0.59
Volumen de Distribución (mL)	3,058.12	574.44
Tiempo Medio de Residencia TMRO-t (h)	6.26	0.35

Tabla 2. Estadística descriptiva para los parámetros farmacocinéticos de Meloxicam cuando se administra en combinación con Tizanidina.

Parámetro Farmacocinético	Media Aritmética	Error Estándar
T _{máx} (h)	3.13	0.29
C _{máx} (ng/mL)	1.88	96.5
ABC0-t (h*ng/mL)	41,317.6	3,453.18
Constante de eliminación Ke (1/h)	0.044	0.003
Vida media de eliminación (h)	16.22	0.88
Volumen de Distribución (mL)	8,350.6	377.83
Tiempo Medio de Residencia TMRO-t (h)	22.03	1.14

Absorción:

Tizanidina

La Tizanidina se absorbe bien por el tracto gastrointestinal, y su biodisponibilidad es alrededor del 40%, ya que tiene un extenso metabolismo de primer paso. Cuando se administra con alimentos la C_{máx} es alrededor de un tercio más elevada, esto no tiene ninguna relevancia clínica y el área bajo la curva (ABC) no se modifica significativamente.

Meloxicam

Después de la administración oral, su absorción es casi completa y no se modifica por la ingesta de alimentos, logrando una concentración máxima de 1.6 mcg/ml a los 50 minutos y la concentración plasmática máxima en un lapso de 6-9 horas. La dosificación diaria logra concentraciones plasmáticas máximas de 0.4-1.0 mcg/mL y 0.8-2 mcg/mL con 7.5 y 15 mg respectivamente, obteniéndose concentraciones en estado de equilibrio de 3 a 5 días.

Distribución:

Tizanidina

El volumen de distribución después de una dosis única convencional de 4 hasta 20 mg es de 2.4 L/kg. Su unión a proteínas plasmáticas es de 30%.

Meloxicam

Meloxicam tiene una buena penetración en el líquido sinovial logrando niveles equivalentes a la mitad de las concentraciones plasmáticas. Su unión a proteínas es del 99%.

Metabolismo:

Tizanidina

Cerca del 95% de la Tizanidina es metabolizada por el hígado. *In vitro*, se metaboliza principalmente por el citocromo P450 isoforma CYP1A2.

Meloxicam

Se metaboliza vía hepática por el CYP2C9 y CYP3A4, y forma 4 metabolitos inactivos.

Con base en que los mecanismos involucrados en la farmacocinética de Meloxicam y Tizanidina no se ven comprometidos entre ellos, no se espera que exista interacción farmacocinética.

Eliminación:

Tizanidina se elimina principalmente por la vía renal, su vida media de eliminación es de 2 a 4 horas, excretándose en forma de metabolitos inactivos el 70% y como fármaco inalterado en un 4.5% del total recuperado en la orina.

Meloxicam se elimina por orina y heces. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 20 horas.

Poblaciones especiales:

Tizanidina

En pacientes con alteración de la función renal (depuración de creatinina < 25 mL/min), las concentraciones plasmáticas máximas son el doble de las que se observan en los voluntarios con función renal normal, y la vida media se prolonga hasta 14 horas aproximadamente dando por resultado un incremento del ABC de aproximadamente 6 veces.

No se han realizado estudios en pacientes con alteración de la función hepática. Debido a que la Tizanidina se metaboliza ampliamente por el CYP1A2 en el hígado, la alteración de la función hepática compromete la exposición sistémica.

En pacientes con insuficiencia renal terminal la dosis

no deberá exceder a los 7.5 mg al día, por lo que **Dalarsen** no es recomendable.

Farmacodinamia

Tizanidina es un relajante del músculo esquelético que actúa centralmente. Su sitio de acción principal es la médula espinal, donde estimula los receptores presinápticos α_2 e inhibe así la liberación de aminoácidos excitadores que estimulan los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). De este modo, se reduce el tono muscular, mediante la inhibición de la transmisión de las señales polisinápticas en las interneuronas a nivel espinal responsables del tono muscular aumentado. Además de sus propiedades como relajante muscular, la Tizanidina también ejerce un efecto analgésico central moderado.

Meloxicam tiene un margen terapéutico superior a los demás AINES. *In vivo* inhibe la síntesis de prostaglandinas con una potencia mayor en el sitio de la inflamación y no sobre la mucosa gástrica o los riñones, lo que se debe a su mecanismo de acción específico, al inhibir selectivamente a la COX-2 en relación con la COX-1.

Las evidencias demuestran que la inhibición COX-2 es la responsable de las acciones terapéuticas antiinflamatorias de los AINES, en tanto que la inhibición COX-1 es la responsable de los efectos a nivel gástrico y renal. Los estudios clínicos han demostrado una menor incidencia de efectos secundarios a nivel gastrointestinal incluyendo perforación, úlceras o sangrado con las dosis recomendadas de Meloxicam en comparación con dosis habituales de otros AINES.

Se realizó un estudio clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, longitudinal, en diferentes dosis de la combinación Meloxicam más Tizanidina comparado con un control activo en pacientes con lumbalgia, en este estudio participaron 270 pacientes, se evaluó la disminución de la intensidad de dolor por medio de una escala visual análoga, cuestionario Roland-Morris y Oswestry, en el cual se demostró la eficacia y seguridad de **Dalarsen**, al disminuir la intensidad de dolor y el puntaje de discapacidad.

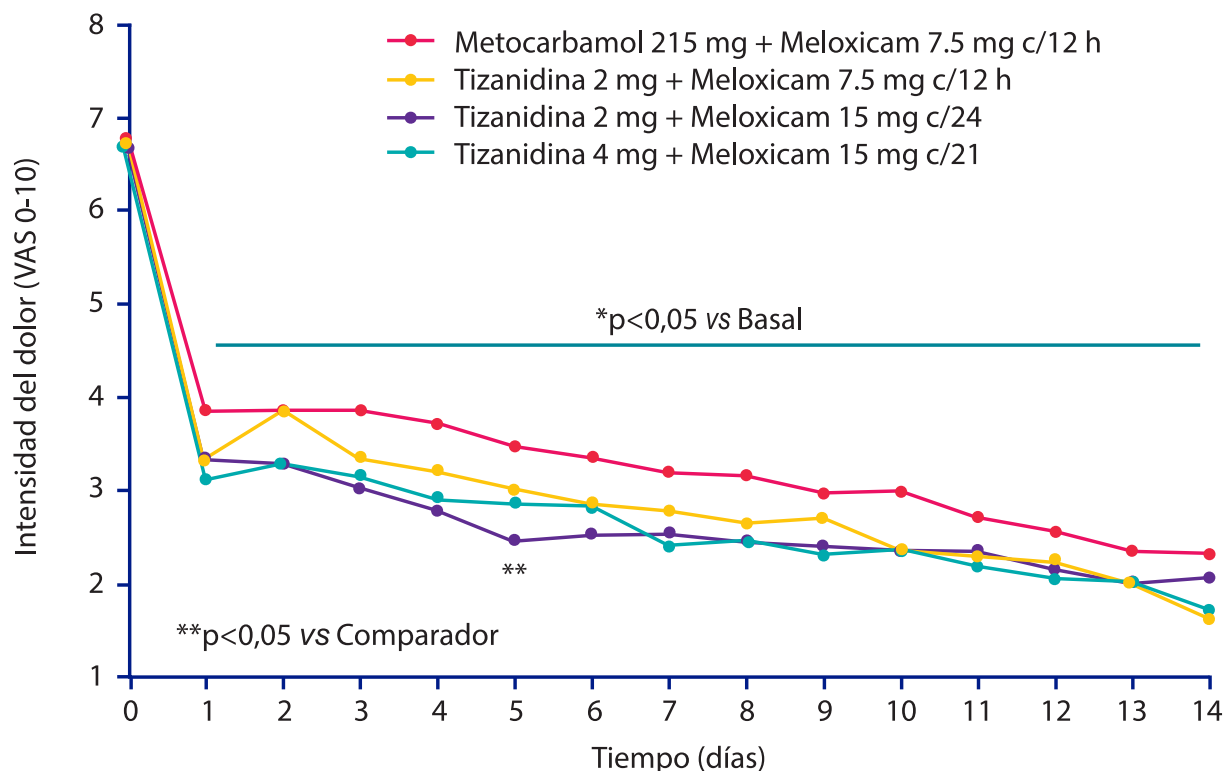


Fig. 1 Reducción de la intensidad de dolor posterior a la administración de 14 días de los tratamientos analgésicos del estudio en la población con lumbalgia aguda (media $\pm$ D.E.).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la Tizanidina o al meloxicam. El empleo de Tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacino está contraindicado. No debe ser usado en pacientes en los que la administración previa de otros AINES haya dado lugar a manifestaciones de asma, angioedema o urticaria, úlcera péptica activa e insuficiencia hepática o renal severa. No se use durante el embarazo, lactancia y menores de 18 años.

PRECAUCIONES GENERALES

No se recomienda el uso de **Dalarsen** simultáneo con inhibidores del CYP1A2.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que noten somnolencia, mareos u otros signos o síntomas de hipotensión deben abstenerse de ejercer actividades que requieran un elevado grado de vigilancia, como son la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Al igual que con otros AINES, se debe tener precau-

ción en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, o que se encuentren bajo tratamiento con anticoagulantes. Si llegara a presentarse úlcera péptica o sangrado gastrointestinal, el medicamento deberá suspenderse. Pueden suceder sangrados gastrointestinales, ulceraciones o perforaciones en cualquier momento durante el tratamiento con o sin síntomas de alarma o antecedentes de alteraciones gastrointestinales serias, se sugiere especial atención en pacientes de edad avanzada.

En caso de presentarse reacciones severas en la piel como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica, deberá suspenderse el tratamiento.

Los AINES pueden incrementar el riesgo de aparición de eventos trombóticos cardiovasculares serios, infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares agudos, los cuales pueden ser fatales. El riesgo aumenta en tratamientos prolongados.

Se debe tener especial cuidado con los pacientes ancianos o pacientes con flujo sanguíneo renal o volumen sanguíneo disminuido, deshidratados, con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y una evidente enfermedad renal, aquellos que hayan recibido un diurético, inhibidores de ECA o antagonistas del receptor de angiotensina II o aquellos a los que se les hayan practicado una intervención quirúrgica mayor y que hayan presentado hipovolemia, ya que puede precipitarse una descompensación renal.

No son necesarias las reducciones de la dosificación

en pacientes con cirrosis hepática clínicamente estable.

No se use este medicamento por más de 7 días.
No se administre en menores de 18 años.
Este medicamento puede causar somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos ni manipular maquinaria pesada durante su uso.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se use **Dalarsen** durante el embarazo o la lactancia

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas esperadas debidas a **Tizanidina** se han ordenado por orden de frecuencia, empezando por las más habituales, de acuerdo con la siguiente clasificación: muy común (>1/10), común (>1/10 y <1/100), poco común (>1/100 y <1/1000), rara (>1/10,000 y <1/1,000), muy rara (<1/10,000), incluidas las notificaciones aisladas.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Evento adverso
Trastornos psiquiátricos	Raros	Alucinaciones
		Insomnio
		Trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Comunes	Somnolencia
		Mareo
Trastornos cardíacos	Comunes	Bradicardia
Trastornos vasculares	Comunes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Comunes	Sequedad de boca
	Raros	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Hepatitis
		Insuficiencia hepática
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Raros	Debilidad muscular
Trastornos generales	Comunes	Fatiga
Pruebas de laboratorio	Raros	Aumento de las transaminasas

Las reacciones adversas esperadas debidas a **Meloxicam** son descritas a continuación:

Sistema de clasificación de órganos	Evento adverso
Alteraciones de los sistemas linfático y sanguineo	Conteo de células sanguíneas anormal (incluido el conteo diferencial de células blancas)
	Leucopenia
	Trombocitopenia
	Anemia
Alteraciones del sistema inmune	Reacción anafiláctica
	Reacción anafilactoide
	Reacciones de hipersensibilidad
Alteraciones psiquiátricas	Estado confusional
	Desorientación
	Alteraciones del estado de ánimo
Alteraciones del sistema nervioso	Mareo
	Somnolencia
	Dolor de cabeza
Alteraciones visuales	Conjuntivitis
	Visión borrosa
Alteraciones de oído y del sistema coclear	Vértigo
	Tinnitus
Alteraciones cardiacas	Palpitaciones
Alteraciones vasculares	Incremento de la presión sanguínea
	Rubor
Alteraciones del sistema respiratorio, torácico y mediastinal	Asma en individuos alérgicos al ácido acetilsalicílico u otro AINE
Alteraciones gastrointestinales	Perforación gastrointestinal
	Hemorragia gastrointestinal oculta o macroscópica
	Úlcera gastroduodenal
	Colitis
	Gastritis
	Esofagitis
	Estomatitis

	Dolor abdominal
	Dispepsia
	Diarrea
	Náusea
	Vómito
	Constipación
	Flatulencia
	Eructos
Alteraciones hepatobiliares	Alteración en las pruebas de función hepática (por ejemplo: aumento de transaminasas o bilirrubina)
Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica
	Síndrome de Stevens-Johnson
	Angioedema
	Dermatitis bulosa
	Eritema multiforme
	Salpullido
	Urticaria
	Reacción de fotosensibilidad
	Prurito
Alteraciones renales y urinarias	Insuficiencia renal aguda
	Pruebas de función renal anormales (incremento de creatinina sérica y/o urea sérica)
Alteraciones del aparato reproductor y de la mama	Esterilidad femenina
	Ovulación retrasada
Alteraciones generales	Edema

Los eventos adversos relacionados de la combinación **Dalarsen** en un estudio clínico donde se incluyeron 270 pacientes se describen a continuación:

Evento adverso	Frecuencia n (%)
Vómito	1 (0.4 %)
Mareo	5 (1.9 %)
Náusea	5 (1.9 %)
Hipotensión	4 (1.5 %)
Cefalea	12 (4.4 %)
Somnolencia	20 (7.4 %)
Epigastralgia	2 (0.7 %)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Tizanidina

El uso concomitante de Tizanidina con fluvoxamina, está contraindicado, ya que puede presentarse hipotensión clínicamente prolongada y significativa, acompañada de somnolencia, mareo y de una disminución de la función psicomotriz.

No se recomienda la administración de Tizanidina con antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona) cimetidina, fluoroquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino, ciprofloxacino) rofecoxib, anticonceptivos orales y ticlopidina.

El alcohol y los sedantes pueden potenciar el efecto sedante de la Tizanidina.

Meloxicam

Glucocorticoides y salicilatos (ácido acetilsalicílico) en coadministración con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, pueden incrementar el riesgo de úlcera y sangrado gastrointestinal por efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su combinación.

Anticoagulantes orales como Ticlopidina, heparina administrada por vía sistémica, trombolíticos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina aumentan el riesgo de sangrado.

La administración de AINES se ha asociado al incremento de los niveles séricos de litio, lo cual puede originar valores tóxicos.

Los AINES pueden reducir la secreción tubular del metotrexato aumentando así la concentración de éste en plasma. El riesgo de interacción entre AINES y el metotrexato se debe considerar en pacientes con

dosis baja de metotrexato, especialmente en pacientes con función renal alterada.

El uso de diuréticos en pacientes deshidratados, se ha asociado con un riesgo potencial de insuficiencia renal aguda cuando se combina con AINES.

Se ha reportado una disminución en el efecto de los antihipertensivos debido a la inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras durante el tratamiento con AINES.

Los AINES y los antagonistas de los receptores de angiotensina II, así como los inhibidores ECA, ejercen un efecto sinérgico en la disminución de la filtración glomerular. En pacientes con falla renal preexistente esto puede conducir a insuficiencia renal aguda.

La colestiramina unida al meloxicam en el tracto gastrointestinal favorece su eliminación. La nefrotoxicidad de la ciclosporina puede intensificarse por el uso de AINES.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El tratamiento con **Dalarsen** no debe iniciarse si los niveles séricos de SGPT o de SGOT sobrepasan el límite superior del rango normal al menos 3 veces.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Hasta el momento no se cuenta con información relacionada con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis, ni sobre la fertilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Se recomienda administrar una cápsula de liberación prolongada de 15 mg de meloxicam y 2 mg de Tizanidina por la noche cada 24 horas por 7 días máximo.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Con dosis altas de Tizanidina se han reportado náuseas, vómito, hipotensión, prolongación del intervalo QT(c), mareos, somnolencia, miosis, inquietud, dificultad respiratoria, y coma. Se recomienda eliminar el fármaco ingerido mediante la administración repetida de altas dosis de carbón activado y medidas generales.

En el caso de Meloxicam no existen datos de sobredosificación o de ingesta accidental, por lo que se recomienda vaciamiento gástrico y medidas generales de soporte. No se conoce ningún antídoto específico.

PRESENTACIÓN

Caja con 10 cápsulas de liberación prolongada de 15 mg de Meloxicam y 2 mg de Tizanidina.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C. Protéjase de la luz.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

No se use durante en el embarazo o lactancia.



Fabricado en México por:

Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.

Camino a San Luis Rey No. 221,

Ex-Hacienda Santa Rita,

C.P. 38137, Celaya, Guanajuato, México.

Reg. No. 444M2023 SSA IV