

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**DORIXINA TMR® (F.F. TABLETA)**  
**CLONIXINATO DE LISINA/ TRAMADOL**

---

**1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.**

**DORIXINA TMR®**

**2. DENOMINACIÓN GENERICA.**

Clonixinato de lisina, Tramadol.

**3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.**

Tableta

Cada tableta contiene:

Clonixinato de lisina	125 mg
Clorhidrato de tramadol	25 mg
Excipiente cbp	1 tableta

**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.**

Dorixina-TMR® (F.F. Tableta) está compuesto por una combinación de un analgésico antiinflamatorio no esteroide (AINE) Clonixinato de lisina (125mg) y un analgésico opioide débil de tramadol (25mg). La combinación de Clonixinato de lisina con un opioide como el tramadol está indicado para proveer un alivio a dolores más intensos de los que se pueden manejar cuando se indica cada medicamento por separado aun con la misma concentración y dosis.

El contenido de tramadol en la presentacion de Dorixina-TMR® es de 25 mg a diferencia de los 50 mg que se administran usualmente para las mismas indicaciones terapéuticas.

Dorixina-TMR® está diseñado como una adecuada opción para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo con un perfil de toxicidad mucho más favorable que la de ambos medicamentos en la combinación administrados de forma individual.

Dorixina-TMR® está indicado en los cuadros en los que se presente dolor agudo de moderado a severo, sea éste visceral o somático.

**5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.**

Farmacocinética:

El **clonixinato de lisina** es un analgésico no narcótico que inhibe específicamente a la enzima prostaglandina sintetasa, responsable de la síntesis de prostaglandinas PGE y PGF2 $\alpha$ , estimulantes directos de los neuroreceptores del dolor. Al bloquear su producción, evita la captación de la sensibilidad dolorosa, independientemente de la causa, intensidad y localización. También se ha demostrado que el clonixinato de lisina inhibe a la bradicinina y PGF2 $\alpha$  ya producidas, por lo que se considera como un antagonista directo de los mediadores del dolor. Cuenta con un potente efecto analgésico, sin alterar las constantes vitales ni el

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA  
DORIXINA TMR® (F.F. TABLETA)  
CLONIXINATO DE LISINA/ TRAMADOL**

---

estado de conciencia de los pacientes, ya que es un analgésico no narcótico. No deprime la médula ósea ni interfiere con los factores de coagulación, por lo que no altera el tiempo de sangrado.

El **tramadol** es un analgésico opioide sintético que se une a los receptores  $\mu$  del cerebro y de la médula espinal con una afinidad menor que la codeína y presenta un potencial adictivo relativamente bajo. El tramadol genera un metabolito activo, el O-desmetiltramadol (M1) con mayor afinidad que el tramadol a los receptores  $\mu$  y cuyo poder analgésico es hasta 6 veces mayor que el tramadol.

Aunque el mecanismo de acción del tramadol no se conoce completamente, los estudios hechos en modelos animales han mostrado que existen al menos dos mecanismos de acción complementarios ya que el antagonista de receptores  $\mu$  naloxona, solo bloquea parcialmente su efecto analgésico. Por otra parte se ha demostrado que el tramadol inhibe in vitro la recaptura de serotonina y norepinefrina tal como lo hacen otros analgésicos opioides.

Cuando se administra por vía oral, el tramadol produce analgesia en el lapso de una hora después de su administración y alcanza un pico aproximadamente en dos o tres horas. El efecto de la combinación de tramadol con Clonixinato de lisina presente en Dorixina-TMR® además de ser más potente es significativamente más rápido que el tramadol solo.

### **Clonixinato de lisina/ Tramadol**

#### *Estudios preclínicos.*

Para evaluar el potencial analgésico de la combinación de Clonixinato de lisina con tramadol, se demostró que la asociación de tramadol con Clonixinato de lisina potencia el efecto analgésico 10 y 27 veces respecto al tratamiento con ambos medicamentos administrados de forma individual, en modelos experimentales de dolor visceral e inflamatorio respectivamente. Se ha comparado la eficacia analgésica de la combinación Clonixinato de lisina/ tramadol (1:5) frente a dosis estándar de morfina y ketorolaco en modelos experimentales. Los resultados encontrados indican que la respuesta analgésica global (intensidad y duración) de la combinación Clonixinato de lisina/ tramadol (5:1) en una dosis total de 4.31 mg/kg i.p. (3.6 mg de Clonixinato de lisina +0.71 mg de tramadol) es equivalente a las dosis terapéuticamente equieficaces de morfina (0.44 mg/kg) y superior a la producida por ketorolaco (1 mg/kg) para el tratamiento del dolor agudo severo. Aunque no se conocen los mecanismos subyacentes al sinergismo observado en el efecto analgésico producido por esta combinación, la contribución del mecanismo dual del tramadol, así como la respuesta antiinflamatoria del Clonixinato de lisina, a distintos niveles (local, espinal y supraespinal) podrían generar este efecto benéfico.

#### *Estudio clínico: Farmacocinética.*

Para conocer la biodisponibilidad relativa del Clonixinato de lisina/ tramadol en combinación, se realizó un estudio clínico de farmacocinética de Dorixina-TMR® en su presentación de tableta (25 mg de tramadol + 125 mg de Clonixinato de lisina), en un grupo de 12 voluntarios sanos mexicanos en un diseño cruzado de tres periodos. Se tomaron muestras sanguíneas en tiempos específicos durante 24 horas para caracterizar por lo menos el 80% del área bajo la curva (ABC) de cada fármaco. A partir de los cursos temporales individuales se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos; concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), tiempo al pico ( $t_{m\acute{a}x}$ ) y de

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**DORIXINA TMR® (F.F. TABLETA)**  
**CLONIXINATO DE LISINA/ TRAMADOL**

eliminación: vida media de la fase final de eliminación ( $t_{1/2}$ ), volumen de distribución (Vd) y la depuración (Cl); así como el indicador general de biodisponibilidad, área bajo la curva al último punto de muestreo y a infinito ( $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-\infty}$ ) para estimar la biodisponibilidad relativa de la combinación oral respecto a las formulaciones orales comerciales de los fármacos individuales.

Los resultados obtenidos mostraron que la nueva formulación sólida para administración oral que combina tramadol (25 mg) + Clonixinato de lisina (125 mg), muestra los parámetros farmacocinéticos que se indican en la tabla 1.

Tabla 1.

Promedio y D.E., de los parámetros farmacocinéticos para tramadol y Clonixinato de lisina obtenidos después de la administración de Dorixina-TMR® (F.F. Tableta).						
Sujetos sanos en condiciones de ayuno (n = 12, 18 - 46 años.)						
	$ABC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$C_{\text{máx}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{\text{máx}}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	Vd (l)	Cl (l/min)
Tramadol	1.5127 ± 0.376	0.2142 ± 0.044	1.56 ± 0.9	5.4 ± 1.15	264.59 ± 50.40	34.767 ± 7.726
Clonixinato de lisina	14.096 ± 3.479	8.291 ± 3.001	0.938 ± 0.241	0.9316 ± 0.26	25.77 ± 11.9	18.73 ± 4.4

Se determinó la biodisponibilidad relativa del Clonixinato de lisina y tramadol presentes al administrar Dorixina-TMR® los resultados, mostraron que de acuerdo a sus características farmacocinéticas;  $C_{\text{máx}}$ ,  $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-\infty}$ , la biodisponibilidad relativa de Clonixinato de lisina y tramadol en el Dorixina-TMR®, es cercana a 100 (los valores oscilaron entre el 99.54% y el 109.44) al usar como referencia cada uno de los medicamentos sin combinar en presentaciones comerciales.

Farmacodinamia:

**Estudio clínico.** Eficacia y Seguridad.

Para conocer la eficacia analgésica de Dorixina-TMR® se realizó un estudio clínico prospectivo, doble ciego, controlado y aleatorizado en dosis múltiples en 40 pacientes mexicanos de ambos sexos, en los que se evaluó la eficacia analgésica en el modelo de dolor agudo moderado a severo por extracción de dos terceros molares impactados, usando como control una preparación comercial de tramadol solo (50 mg p.o).

La extracción quirúrgica de dos terceros molares inferiores, causa un dolor postoperatorio con una intensidad suficientemente elevada, tal que permite valorar el efecto de agentes analgésicos de mayor potencia, tales como el tramadol u opioides, o combinaciones de estos con AINES.

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**DORIXINA TMR® (F.F. TABLETA)**  
**CLONIXINATO DE LISINA/ TRAMADOL**

En el estudio se demostró que la combinación de tramadol 25 mg + Clonixinato de lisina 125 mg presentes en Dorixina-TMR® administrada cada 8 horas durante 96 horas, proporciona una mejor y más rápida analgesia que 50 mg de tramadol para el manejo del dolor agudo posoperatorio producido por la extracción de dos terceros molares.

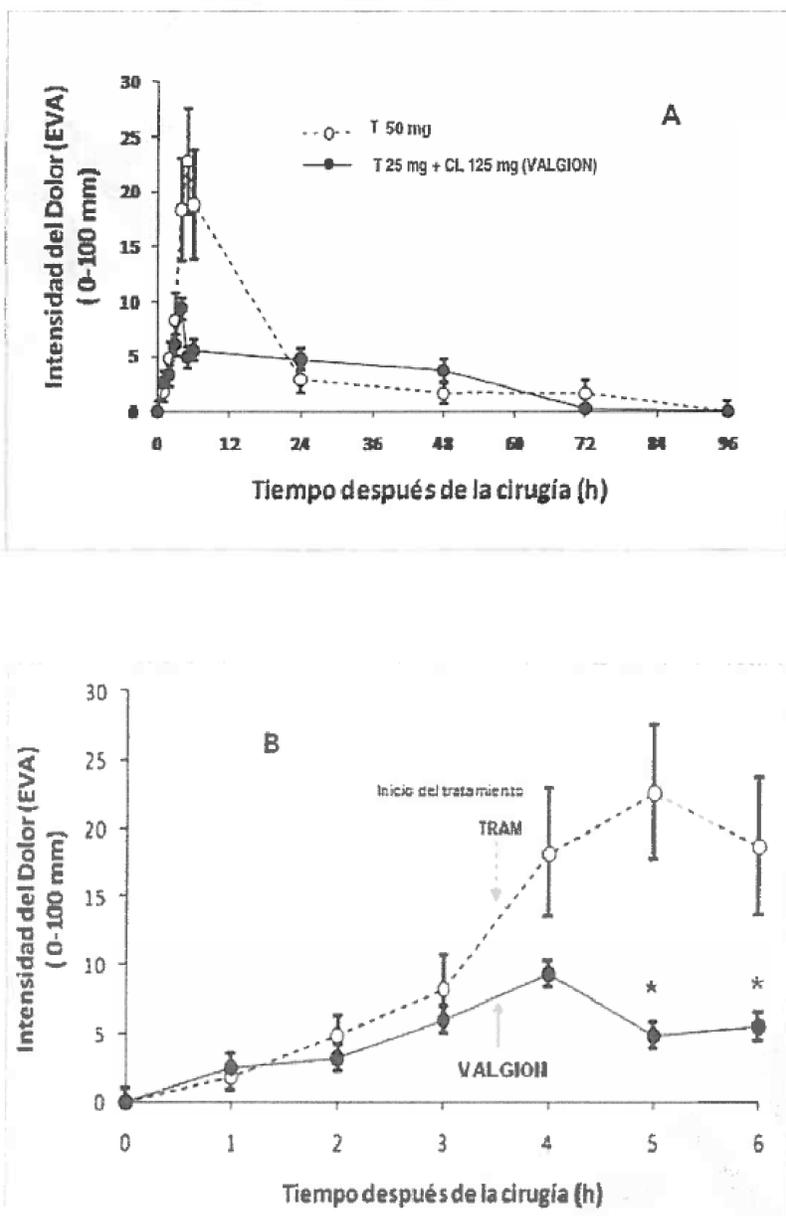


Fig.1. Curso temporal de la intensidad de dolor medida con la escala visual análoga (EVA. 0-100 mm) en los pacientes tratados con tramadol (50 mg p.o.) o Dorixina-TMR® (Clonixinato de lisina 125 mg + Tramadol 25 mg).

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA  
DORIXINA TMR® (F.F. TABLETA)  
CLONIXINATO DE LISINA/ TRAMADOL**

---

mg p.o.), después de la extracción de dos terceros molares. Ambos tratamientos se dieron entre las 3.5 y 4 horas después de la intervención quirúrgica. En la gráfica **A** se muestran los resultados en el intervalo de las 0 a las 96 horas del postoperatorio. En la gráfica **B** se muestran los resultados de las primeras 6 horas del postoperatorio. Los datos se presentan como el promedio  $\pm$  e.e. de 20 pacientes en cada grupo. \*Resultados con diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) respecto a tramadol/ solo, a las 5 y 6 horas.

Como se puede apreciar en la gráfica, la respuesta analgésica de Clonixinato de lisina/ tramadol presente en Dorixina-TMR® fue claramente superior a tramadol. Esta diferencia fue más evidente en el periodo postoperatorio (4-24 h). Más aún, cuando se preguntó a los pacientes su opinión respecto a eficacia global de la terapia, usando la EEV de 0 a 4, la evaluación promedio de Dorixina-TMR® fue de 3.4 respecto al 2.2 de tramadol, en tanto que 50% de los pacientes con Dorixina-TMR® opinaron que la analgesia fue excelente respecto al 10% registrado con tramadol. Una evidencia más lo constituyó la tasa de falla terapéutica, entendida como el número de pacientes que a pesar de recibir la medicación (tramadol o Dorixina-TMR® no alcanzaron un nivel de alivio significativo en el plazo de 6 h y que por tanto solicitaron medicación de rescate. En ese sentido, ninguno de los pacientes tratados con Dorixina-TMR® tuvo falla, mientras que sí la experimentaron 4 de los 20 pacientes tratados con tramadol solo.

## **6. CONTRAINDICACIONES.**

Está contraindicado: en pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula; en pacientes con úlcera gastroduodenal activa, hemorragia digestiva o perforación gastroduodenal reciente; antecedentes de úlcera gastroduodenal o hemorragia digestiva y en pacientes con algún tipo de hepatopatía.

En cualquier situación en donde estén contraindicados los opioides, incluyendo intoxicación aguda con: alcohol, hipnóticos, narcóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicotrópicos. El tramadol puede empeorar la depresión respiratoria y del sistema nervioso central en estos pacientes.

En pacientes en estado convulsivo, con insuficiencia renal moderada o grave (creatinina sérica  $> 442 \mu\text{mol/l}$ ) y pacientes con riesgo de insuficiencia renal por hipovolemia o deshidratación.

Pacientes con hemorragia cerebrovascular o en riesgo de cualquier tipo de hemorragia.

En pacientes que estén recibiendo otros AINEs debido al riesgo acumulado de eventos inducidos por este grupo terapéutico.

## **7. PRECAUCIONES GENERALES.**

Debe tenerse precaución cuando se administre Dorixina-TMR® concomitantemente con antidepresivos tricíclicos, serotoninérgicos. Dorixina-TMR® debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de dependencia o adicción a opioides.

Dorixina-TMR® puede causar somnolencia y mareo; estos efectos pueden potenciarse por otros medicamentos de acción central o por el alcohol. Se debe advertir a los pacientes ambulatorios que no efectúen tareas potencialmente peligrosas como conducir automóviles u operar maquinaria.

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA  
DORIXINA TMR® (F.F. TABLETA)  
CLONIXINATO DE LISINA/ TRAMADOL**

---

Dorixina-TMR® es eficaz en el dolor post-operatorio; pero se recomienda no utilizarlo como adyuvante de la anestesia debido a sus propiedades sedantes y a la alta incidencia de depresión respiratoria postoperatoria que pudiera presentarse ya que se ha observado en algunos casos con el uso de tramadol.

Aunque el uso de Dorixina-TMR®, será utilizado por períodos cortos, de no más de diez días por tratamiento, se recomienda mantener vigilancia de los parámetros de la función hepática, ya que ambos fármacos tienen su metabolización en el hígado.

**8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.**

No utilice Dorixina-TMR® durante el embarazo ni durante la lactancia.

**9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.**

Dorixina-TMR® tiene un potencial menor para inducir mareo, náuseas, estreñimiento, somnolencia, depresión respiratoria o dependencia, que las presentaciones comerciales de tramadol 50 mg.

El contenido de tramadol en Dorixina-TMR® tiene un potencial menor que otros opiáceos para inducir mareo, náuseas, estreñimiento, somnolencia, depresión respiratoria o dependencia; sin embargo estos efectos adversos pueden tener lugar.

Aun cuando el perfil de eficacia farmacológica de la combinación clonixinato de lisina/ tramadol era significativamente mayor, que ambos medicamentos administrados de forma individual, la combinación presenta un perfil de toxicidad gastrointestinal y neurológica mucho más favorable que la de los fármacos individuales empleados a dosis elevadas.

La dosis letal 50 de la combinación fue de 1833.5 mg/kg, lo que representa un valor 700 veces mayor que la dosis contenida en Dorixina-TMR®.

Las reacciones adversas reportadas en la práctica clínica con la combinación clonixinato de lisina/ tramadol, fueron del orden del 15% y de carácter transitorio:

Somnolencia leve, cefalalgia leve, dolor epigástrico ardoroso, náusea, vómito, mareo, debilidad, cefalalgia, acidez y agruras.

No se han reportado cambios en los parámetros de función hepática, hematológica o renal en ninguno de los dos grupos.

El perfil de seguridad de cada medicamento administrado de forma individual de que el tramadol puede provocar:

**Sistema cardiovascular:** hipotensión ortostática, insuficiencia circulatoria y taquicardia.

**Sistema nervioso central:** sedación, mareos, somnolencia, temblor. En casos aislados convulsiones epileptiformes.

**Sistema nervioso autónomo:** reacciones autonómicas como salivación y sudoración.

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA  
DORIXINA TMR® (F.F. TABLETA)  
CLONIXINATO DE LISINA/ TRAMADOL**

---

**Sistema gastrointestinal:** Frecuentemente náuseas (específicamente después de la administración intravenosa rápida). Ocasionalmente irritación gastrointestinal (vómito, gastralgia).

El Clonixinato de lisina puede provocar náusea, vómito, mareo y somnolencia, de carácter leve y transitorio. Si las molestias son excesivas debe suspenderse el medicamento.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

No se recomienda su administración concomitante con:

- Otros medicamentos de acción central (tranquilizantes, somníferos, etc.), es posible un incremento del efecto depresor.
- Inhibidores de la MAO.
- Otras sustancias depresoras centrales, incluyendo el alcohol, puede intensificar los efectos sobre el SNC.
- A la fecha, los resultados de estudios farmacocinéticos han demostrado que existen pocas probabilidades de que la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor de enzimas) pueda dar lugar a interacciones clínicamente relevantes.
- La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor de enzimas) puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción de Dorixina-TMR®.
- Agonistas/antagonistas opioides (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) y Dorixina-TMR® puesto que el efecto analgésico de un agonista puro teóricamente puede reducirse en dichas circunstancias.
- Dorixina-TMR® puede inducir convulsiones e incrementar el potencial de inhibidores de recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros fármacos que disminuyen el umbral para causar convulsiones.
- Otros fármacos que se sabe inhiben CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo (O-desmetilación) del tramadol presente en Dorixina-TMR® y, posiblemente, también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado del tramadol. No se ha estudiado la importancia clínica de dicha interacción.
- El uso de otros AINES puede incrementar la irritación gástrica que puede provocar el Clonixinato de lisina.

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA  
DORIXINA TMR® (F.F. TABLETA)  
CLONIXINATO DE LISINA/ TRAMADOL**

---

El Clonixinato de lisina no altera el funcionamiento de los distintos órganos de la economía, ni ocasiona modificaciones histopatológicas ni bioquímicas. No se han detectado alteraciones de pruebas de laboratorio.

El uso de tramadol no ha ocasionado alteración en las pruebas de laboratorio.

En el estudio clínico de eficacia analgésica se encontró que Dorixina-TMR® administrado cada 8 horas durante 96 horas, no provocó cambios en los parámetros bioquímicos indicadores de la función hepática, hematológica o renal.

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

Se demostró que el uso de la combinación clonixinato de lisina/ tramadol presenta un perfil de toxicidad mucho más favorable que la de los fármacos individuales, aun cuando su eficacia farmacológica es significativamente mayor. A partir de los estudios de la letalidad de la combinación Dorixina-TMR® se pudo estimar que la dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) de la combinación fue de 1833.5 mg/kg, lo que representa un valor de 700 veces mayor que la dosis contenida en Dorixina-TMR® que produjo un buen efecto analgésico en el estudio clínico de eficacia.

Con los conocimientos que hasta ahora se han reunido, el tramadol se puede clasificar como no mutagénico.

El Clonixinato de lisina no ha demostrado ser teratogénico, mutagénico ni carcinogénico. Tampoco ha demostrado efectos nocivos sobre la fertilidad.

**13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Vía de administración: Oral.

Adultos.

Dorixina-TMR® 125 mg/25 mg, una a dos tabletas cada 6 – 8h.

Niños de 10 a 12 años de edad:

Dorixina-TMR® 125 mg/25 mg, una tableta cada 8h.

El período máximo de tratamiento será de diez días.

**14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.**

No se ha informado respecto a la presencia de casos de sobredosis con este producto, en algunos pacientes podría presentarse hipotensión, tinnitus, vértigo, mareo y síntomas de irritación gástrica por la presencia de Clonixinato de lisina en la formulación.

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA  
DORIXINA TMR® (F.F. TABLETA)  
CLONIXINATO DE LISINA/ TRAMADOL**

---

Por la presencia de tramadol, se pueden esperar síntomas similares a los causados por otros analgésicos con acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómito, shock, desórdenes de la conciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta paro respiratorio.

Se recomienda la vigilancia estrecha del funcionamiento hepático, ya que ambos medicamentos se metabolizan a nivel hepático.

**Tratamiento:** Aplicar las medidas de emergencia generales. Mantener la función ventilatoria y cardiovascular dependiendo de los síntomas. Realizar vaciamiento gástrico si las condiciones lo permiten. El antídoto para depresión respiratoria causada por los opioides, es la naloxona. En casos de convulsiones se debe administrar diazepam por vía intravenosa.

El tramadol se elimina en cantidades mínimas a partir del suero por medio de hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, el tratamiento de intoxicación aguda con tramadol sólo con hemodiálisis o hemofiltración no es apropiado para la desintoxicación.

**15. PRESENTACIÓN.**

Caja con 14 y 30 tabletas de clonixinato de lisina/ tramadol (125 mg/25 mg).

**16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO.**

Consérvese a no más de 30° C y en lugar seco.

**17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.**

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo, la lactancia ni en menores de 10 años de edad.

El periodo máximo de tratamiento será de diez días.

El uso de este medicamento puede alterar la capacidad de reacción y provocar somnolencia, por lo que no debe ser usado en personas que vayan a manejar vehículos, ni en personas con antecedentes de crisis convulsivas.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [farmacovigilancia@siegfried.com.mx](mailto:farmacovigilancia@siegfried.com.mx)

**18. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN.**

**SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.**

Calle 2 No. 30, Fracc. Ind. Benito Juárez.

C.P.76120, Querétaro, Querétaro, México

**19. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO.**

Reg. No. 244M2016 SSA IV