

PROYECTO DE PROSPECTO

Migra-Dioxadol

Cafeína 100 mg

Dipirona Magnésica 500 mg

Ergotamina Tartrato 1 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Cafeína 100 mg; Dipirona Magnésica (equivalente a 481,16 mg de Dipirona base) 500 mg; Ergotamina Tartrato (equivalente a 0,88 mg de Ergotamina) 1 mg. Excipientes: Povidona; Lactosa; Estearato de Magnesio; Almidón de Maíz; Hipromelosa; Dióxido de Titanio; Triacetina; Maltodextrina.

Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCION TERAPÉUTICA

Antimigrañoso.

INDICACIONES

Tratamiento de la crisis aguda de migraña o jaqueca, con o sin aura, de intensidad severa, cuando no exista otra alternativa efectiva disponible.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

La Cafeína es un ligero estimulante del SNC con acción también vasoconstrictora cerebral, que incrementa los efectos y contribuye al alivio de la cefalea permitiendo el empleo de menores dosis de Ergotamina.

La Dipirona es un derivado pirazolónico con actividad analgésica, antipirética y espasmolítica. Su acción analgésica es periférica (inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas), aunque hay datos que indicarían un mecanismo de acción central a nivel del tallo cerebral, que activaría la vía inhibitoria descendente encargada de controlar el influjo nociceptivo hacia la médula.

La Ergotamina estimula directamente el músculo liso de los vasos sanguíneos craneales oponiéndose a la vasodilatación y la pulsación consideradas responsables de la cefalea y produce depresión de los centros vasomotores centrales.

También puede actuar sobre vasos periféricos, centros vasomotores y como antagonista serotoninico.

Farmacocinética

La Cafeína es absorbida rápida y completamente luego de la administración oral en ayunas, con un pico de concentración que se obtiene entre 5 y 90 minutos. No existen evidencias de metabolismo hepático en adultos, mientras que en neonatos el aclaramiento plasmático de Cafeína se produce enteramente por el riñón. La depuración plasmática en adultos varía entre 0,35 y 4,5 ml/min/kg. La vida media de eliminación es de 4,9 horas (1,9-12,2 h).

La Cafeína se distribuye en todos los fluidos corporales siendo su volumen de distribución aparente de 0,55 l/kg. La unión a proteínas es de alrededor de 35%. La eliminación de Cafeína está incrementada en fumadores y es inhibida por cimetidina, disulfiram y anticonceptivos orales. La vida media de la Cafeína se prolonga durante el embarazo.

La Dipirona es en realidad un precursor que inmediatamente después de la administración oral o parenteral se hidroliza a 4-metilamino-antipirina. La absorción es rápida y casi completa después de la administración oral. Los metabolitos son 4-formilamino-antipirina activa que es luego acetilada a 4-acetilamino-antipirina. Entre los ocho metabolitos conocidos, los cuatro metabolitos derivados de Dipirona que se mencionan en el cuadro constituyen el 65-70% de la dosis total administrada y la mayoría de ellos se excretan por vía renal. La eliminación urinaria es más importante después de la administración intravenosa que después de la administración oral. En presencia de una insuficiencia renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) la excreción renal disminuye y la vida media de eliminación de la 4-metilamino-antipirina se prolonga. La Dipirona no es detectable como tal en el plasma o en la orina. Sus metabolitos pasan a la leche materna y son detectables hasta 48 h después de su administración. Se pueden detectar igualmente en la saliva. Los datos relativos a la absorción, a la unión a las proteínas plasmáticas y a la eliminación se incluyen en la tabla que a continuación se detalla:

	C_{máx} (mg/ml)	t_{máx} (horas)	t/2 (horas)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Clearance (ml/min)	Excreción urinaria (% de Dipirona)
4-metilamino-antipirina	10,5	1,4	3,3	58	4,0	2,8
4-formilamino-antipirina	2,1	7,2	10,1	18	39,3	12,7
4-amino-antipirina						
AL	2,7	6,7	5,5	48	30,7	6,4
AR	1,6	3,2	3,8	48	30,7	6,4
4-acetilamino-antipirina						
AL	1,6	16,1	10,6	14	36,1	22,2
AR	4,4	10,0	10,6	14	36,1	22,2
AL: acetilación lenta			AR: acetilación rápida			

La Ergotamina por vía oral se absorbe poco y en forma lenta (60% de la dosis). El metabolismo es hepático con un extenso primer paso. La vida media es de 2 horas. Se eliminan por vía biliar el 90% de los metabolitos y por vía fecal o urinaria algunas trazas de fármaco inalterado.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

Adultos y pacientes a partir de los 12 años

- 1-2 Comprimidos Recubiertos de **Migra-Dioxadol** al comienzo de los síntomas.

- Continuar con 1 Comprimido Recubierto cada 6 horas de ser necesario.

Dosis máxima

6 Comprimidos Recubiertos en 24 horas y 10 Comprimidos Recubiertos por semana (equivalente a Ergotamina dosis máxima diaria 6 mg, dosis máxima semanal total 10 mg). La dosis máxima diaria de Dipirona es 4000 mg.

La duración del tratamiento ininterrumpido de una crisis no deberá ser mayor de 1 semana.

CONTRAINDICACIONES

Es contraindicación absoluta el uso concomitante de antirretrovirales inhibidores de la proteasa (ritonavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), asimismo no se recomienda la asociación con algunos inhibidores de la transcriptasa inversa (efavirenz, delavirdina, etravirina), de la integrasa (elvitegravir / cobicistat), de la fusión (maraviroc), antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol) y antibióticos macrólidos (troleandomicina, eritromicina, claritromicina), (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” e “Interacciones medicamentosas”).

Enfermedad vascular periférica y cerebrovascular, enfermedad coronaria, hipertensión arterial severa o no controlada, hipertiroidismo, función hepática o renal alterada y sepsis.

También está contraindicado en caso de antecedentes de alergia a derivados pirazolónicos, Ergotamina, metilxantina o alguno de los componentes de la fórmula.

Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Porfiria hepática. Síndrome de Raynaud. Hepatitis viral. Enfermedad hepática con o sin insuficiencia hepática. Úlcera péptica. Alcoholicismo crónico. Hipersensibilidad a las xantinas.

Embarazo. Lactancia. Niños menores de 12 años.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

La administración conjunta de Ergotamina con inhibidores potentes del CYP3A4, especialmente antirretrovirales inhibidores de la proteasa (ritonavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir) o de la transcriptasa inversa del HIV, antimicóticos azólicos y antibióticos macrólidos, se ha asociado a isquemia periférica grave y/o riesgo de vida. La inhibición del CYP3A4 eleva los niveles séricos de Ergotamina, y puede conducir al vasoespasmo arterial con el consiguiente riesgo de accidente cerebrovascular y/o necrosis de las extremidades pudiendo requerir la amputación del miembro afectado. Por lo tanto, el uso concomitante de estos medicamentos está contraindicado.

Raramente se desarrollan signos y síntomas de ergotismo después de largo tiempo en el uso intermitente de estas drogas. Aun así se debe ser muy cuidadoso utilizando el medicamento dentro de los límites establecidos en la dosificación recomendada.

Por ser la Dipirona un derivado pirazolónico, en pacientes hipersensibles pueden llegar a presentarse trastornos hemáticos por un mecanismo inmunoalérgico, siendo el de mayor significación la agranulocitosis. Tal eventualidad es excepcional (en un exceso de riesgo de 1/1000000), pero debe pensarse en la misma cuando en un paciente que esté recibiendo Dipirona aparezcan bruscamente: fiebre elevada y/o síntomas de angina (dolor de garganta, dificultades para tragar), y/o inflamación o ulceración de mucosa bucal nasal o ano-genital.

En tal eventualidad debe suspenderse de inmediato la administración de Dipirona y realizarse un control hematológico.

La Dipirona, al igual que todo medicamento, es capaz de inducir reacciones alérgicas en sujetos predispuestos. La manifestación más grave de esta patología es el desencadenamiento de un shock anafiláctico, que puede presentarse inmediatamente después de la administración

de Dipirona o dentro de la hora posterior. Son signos de inminencia del mismo: náuseas, mareo, estupor, disnea, prurito, sudoración fría, palidez o rubor de piel, taquicardia, sensación de frío.

La administración de Dipirona debe realizarse sólo si es estrictamente necesaria y bajo supervisión médica en los siguientes casos:

- Pacientes con asma bronquial, infecciones respiratorias crónicas o con hipersensibilidad hacia elementos no medicamentosos (alimentos, colorantes, pieles, etc.), que reaccionen con cuadros alérgicos (pudiendo llegar al shock) ante la administración de ciertos analgésicos y antiinflamatorios no esteroides.
- Pacientes con reacciones de hipersensibilidad (enrojecimiento cutáneo, lagrimeo) ante la ingesta de bebidas alcohólicas.
- Pacientes con trastornos de la hemopoyesis o que estén recibiendo medicamentos citostáticos.

No se aconseja la administración simultánea de éste medicamento con drogas potencialmente depresoras de la médula ósea.

Durante el tratamiento, puede llegar a observarse en algunos pacientes una coloración rojiza de la orina que carece de importancia pues se debe a la presencia de ácido rubazónico, un metabolito inerte de la Dipirona.

Con el objeto de prevenir cuadros de ergotismo se recomienda especialmente no superar las dosis recomendadas.

Migra-Dioxadol contiene lactosa. Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

Uso en embarazo y lactancia

El uso de Ergotamina está contraindicado durante la lactancia y en mujeres embarazadas o que pueden embarazarse ya que puede provocar daño fetal y además produce contracciones uterinas prolongadas que podrían dar como resultado un aborto.

No se recomienda su uso en mujeres que están en período de lactancia ya que han sido aislados en la leche materna algunos alcaloides derivados de la Ergotamina. Si su uso estuviera indicado, debe suspenderse la lactancia.

Uso en insuficiencia renal y hepática

No se recomienda su uso en casos de deterioro grave de la función renal o hepática. El compromiso funcional leve o moderado no requiere por lo general ajuste de dosis.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

No se han descrito.

Uso en pacientes de edad avanzada

Se recomienda precaución en pacientes ancianos debido a su propensión a las vasculopatías.

Uso en niños

Contraindicado en niños menores de 12 años.

Interacciones medicamentosas

Triptanos: la Ergotamina no debe ser utilizada dentro de las 6 horas luego de administrado un triptano, como tampoco un triptano debe ser administrado dentro de las 24 horas luego de administrar Ergotamina, debido al riesgo adicional de reacciones vasoespásticas prolongadas.

Antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol y voriconazol): aumento de la concentración plasmática de Ergotamina por inhibición de su metabolización.

Ciclosporina: la administración simultánea de Dipirona puede descender los niveles con ciclosporina.

Clorpromazina: se ha descrito la presentación de cuadros de hipotermia severa cuando se administra junto a Dipirona.

Alcohol: junto con Dipirona potencian mutuamente sus efectos.

Otros medicamentos vasoconstrictores: potencian la acción de la Ergotamina aumentando el riesgo de ergotismo.

Simpaticomiméticos: junto con Ergotamina / Cafeína pueden causar elevación extrema de la presión arterial.

Propranolol (y posiblemente otros beta-bloqueantes): potencia la acción vasoconstrictora de la Ergotamina / Cafeína.

Nicotina: en algunos pacientes produce vasoconstricción potenciando los efectos de la Ergotamina / Cafeína.

Antibióticos macrólidos: se han informado aumento de los niveles plasmáticos de la Ergotamina con el uso conjunto.

Antirretrovirales: los inhibidores de la proteasa (ritonavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), algunos inhibidores de la transcriptasa inversa (efavirenz, delavirdina, etravirina), de la integrasa (elvitegravir / cobicistat), de la fusión (maraviroc), inhiben el metabolismo de la Ergotamina y pueden producir ergotismo, con vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos.

Antibióticos macrólidos (troleandomicina, eritromicina, claritromicina): se ha informado aumento de los niveles plasmáticos de la Ergotamina con el uso conjunto concomitante.

Inductores del CYP3A4 (rifampicina, nevirapina): pueden disminuir los niveles plasmáticos de Ergotamina, reduciendo su eficacia. La rifampicina puede estar indicada en ciertos casos de ergotismo.

REACCIONES ADVERSAS

A la dosis recomendada, el medicamento es generalmente bien tolerado.

En personas susceptibles pueden presentarse algunos trastornos (náuseas, vómitos, dolores abdominales, mareos, vértigos, erupciones urticarianas, parestesias, trastornos de sensibilidad, debilidad, prurito) que ceden espontáneamente o con la supresión del medicamento.

Los efectos adversos más importantes de la Dipirona son las reacciones de hipersensibilidad, tales como la angranulocitosis y el shock anafiláctico. En estos casos debe suprimirse de inmediato la medicación. Si en un paciente se presenta un empeoramiento inesperado del estado general, si la fiebre no cede o vuelve a presentarse, si aparecen inflamación y dolor en las mucosas bucal o naso-faríngea, es imprescindible suprimir la ingestión de Dipirona y consultar con el médico.

En ocasiones, sobre todo si existen afecciones renales previas o en casos de sobredosificación, se han observado trastornos tales como oliguria o anuria, proteinuria y nefritis intersticial. En casos muy raros, puede presentarse eritema bulloso con afección mucosa (síndrome de Stevens-Johnson o de Lyell), que puede poner en peligro la vida.

Con la utilización de la Ergotamina (casi siempre cuando se superan las dosis recomendadas y durante largo tiempo) se han descrito casos de ergotismo, caracterizados por: cefalea, claudicación intermitente, dolores musculares, insensibilidad cutánea, frialdad y palidez digital. Eventualmente puede producirse gangrena en las extremidades inferiores.

Se han descrito también signos de afectación cardiovascular como angina de pecho, taquicardia o bradicardia, hipertensión e hipotensión. El infarto de miocardio ha ocurrido en raras oportunidades.

El uso excesivo de este medicamento puede conducir a la fibrosis pleural y peritoneal.

SOBREDOSIFICACIÓN

Entre los síntomas se incluye náuseas, vómitos, diarrea, sed extrema, frialdad, hormigueos, prurito, pulso acelerado y débil, hipotensión, shock, confusión, convulsiones y pérdida de conciencia. También han sido relatados casos fatales.

Si el vasoespasma arterial es muy severo puede recurrirse al uso de Nitroprusiato por vía intravenosa en fleboclisis; heparina y dextrán 40 pueden minimizar el riesgo de trombosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 10 Comprimidos Recubiertos redondos, lisos, color blanco.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **MIGRA-DIOXADOL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro. 35.422.

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 7231/16.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.