



Migra-Dioxadol

**Cafeína
Dipirona
Ergotamina**

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

Antimigrañoso

FÓRMULA: Cada Comprimido Recubierto contiene: Dipirona Magnésica 500 mg, Cafeína 100 mg, Tartrato de Ergotamina 1 mg. Excipientes: Povidona, Lactosa, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina, Maltodextrina, Almidón de Maíz c.s.

Libre de gluten de trigo, avena, cebada y centeno. (Sin T.A.C.C.).

ACCIÓN 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 y permite 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* es un agente bloqueante alfa adrenérgico que 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. Es además 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 presistémico. La droga es eliminada enteramente por 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-formil-antipirina activa que es luego acetilada a 4-acetilamino-antipirina. Entre los ocho metabolitos conocidos, esos cuatro derivados de dipirona constituyen el 65-70% de la dosis total administrada y la mayoría de ellos es excretada por vía renal. La eliminación urinaria es más importante después de administración intravenosa que después de 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:

Vida media	C _{máx.} (mg/ml)	t _{máx.} (horas)	Vida media (horas)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Clearance (ml/min)	Excreción urinaria (% de Dipirona)
4-metil-amino-antipirina	10,5	1,4	3,3	58	4,0	2,8
4-formil-amino-antipirina	2,1	7,2	10,1	18	39,3	12,7
4-amino-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-acetil-amino-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.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

1-2 comprimidos de **Migra-Dioxadol** al comienzo de los síntomas.
Continuar con 1 comprimido cada 6 horas de ser necesario.

Dosis Máxima: 6 comprimidos en 24 horas y 10 comprimidos por semana (equivalente a ergotamina dosis máxima diaria 6 mg, dosis máxima semanal total 10 mg). La dosis máxima diaria de dipirona es 4.000 mg.
La duración del tratamiento ininterrumpido de una crisis no deberá ser mayor de 1 semana.

CONTRAINDICACIONES

Enfermedad vascular periférica, 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. Alcoholismo crónico. Hipersensibilidad a las xantinas. Enfermedades cerebrovasculares.



Este producto contiene lactosa, que está contraindicada en pacientes con galactosemia congénita, síndrome de malabsorción producido por el déficit primario o secundario de lactasas.
Embarazo. Lactancia. Niños.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Raramente se desarrollan signos y síntomas de ergotismo después de largo tiempo en el uso intermitente de estas drogas. Aún 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 mecanismo inmunológico, siendo el de mayor significación la agranulocitosis. Tal eventualidad es excepcional (en un exceso de riesgo de 1/1.000.000), pero debe pensarse en la misma cuando en un paciente que está 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 previos de la hemopoiesis 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.

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

Ciclosporina: la administración simultánea de *Dipirona* puede disminuir los niveles de ciclosporina.

Cloprpromazina: 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.

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

Propanolol (y posiblemente otros betabloqueantes): potencia la acción vasoconstrictora de la *Ergotamina/Cafeína*.

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

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

Antivirales: aparentemente el ritonavir podría inhibir el metabolismo de la *Ergotamina* y producir ergotismo, tal como ocurrió en un paciente que recibía ambas drogas.

REACCIONES ADVERSAS

A las dosis recomendadas, el medicamento es generalmente bien tolerado.

En personas susceptibles pueden presentarse algunos trastornos (náuseas, vómitos, dolores abdominales, mareos, vértigos, erupciones urticariales, parestesias, trastornos de la 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 agranulocitosis 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 cuando 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: cefaleas, 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 vasoespasmio arterial es muy severo puede recurrirse al uso de Nitroprusiato por vía intravenosa en flebotomías; heparina y dextrán 40 pueden minimizar el riesgo de trombosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

• Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

• Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.

• Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN: Envase conteniendo 10 Comprimidos Recubiertos.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C) y de la humedad excesiva. Proteger de la luz.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado Nro. 35.422.

Prospecto autorizado por la ANMAT Disp. Nro. 0444/05.



Investigación y Tecnología Argentina

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

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