

Cefalex Plus

Cafeína
Clorfeniramina
Ergotamina
Paracetamol

Comprimidos Recubiertos.

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA.

FÓRMULA: Cada Comprimido Recubierto contiene: Paracetamol 400 mg, Cafeína 100 mg, Maleato de Clorfeniramina 1 mg, Tartrato de Ergotamina 1 mg. Excipientes: Povidona, Lactosa, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina, Maltodextrina, Tartrazina, Almidón de Maíz c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antimigrañoso (N02C).

INDICACIONES

Tratamiento de la crisis aguda de migraña, con o sin aura.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

La Cafeína es un agente vasoconstrictor cerebral, que incrementa los efectos vasoconstrictores sin necesidad de aumentar la dosis de Ergotamina.

Los efectos de la Ergotamina resultan de la acción agonista parcial que posee sobre los receptores alfa adrenérgicos y serotoninérgicos a nivel vascular, produciendo vasoconstricción generalizada arterial (incluso pulmonar, coronaria, temporal y cerebral) y venosa. Además, posee acción agonista dopaminérgica a nivel de la zona quimiorreceptora gatillo en el área postrema.

El Paracetamol es un analgésico/antipirético que inhibe la enzima ciclooxigenasa. No inhibe el metabolismo del araquidonato por vía de las lipooxigenasas. La inhibición de la ciclooxigenasa puede llevar a un aumento en la formación de leucotrienos, tal vez por el aumento del araquidonato que está disponible para las lipooxigenasas. También inhibe o interfiere con una variedad de otras enzimas y sistemas celulares. Estudios recientes han determinado que su acción analgésica y antipirética surge de la inhibición de neuropéptidos responsables de desencadenar el dolor y de las enzimas generadoras de la fiebre a nivel medular y subcortical.

La Clorfeniramina es un derivado de la propilamina que compite con la histamina por los receptores H1 presentes en las células efectoras. Por consiguiente, evitan pero no revierten las respuestas mediadas solo por la histamina. Además de su efecto antihistamínico, posee efecto bloqueante sobre los receptores muscarínicos, serotoninérgicos y alfa adrenérgicos. Las acciones antimuscarínicas producen un efecto sedante en la mucosa oral. Atraviesa la barrera hematoencefálica y produce sedación debida a la ocupación de receptores H1 cerebrales, que están implicados en el control de los estados de vigilia. Impide las respuestas a la acetilcolina mediadas por receptores muscarínicos.

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. El *clearance* 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 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.

El Paracetamol se absorbe rápida y completamente a nivel gastrointestinal, alcanzando la concentración plasmática máxima entre 30 y 60 minutos, con una vida media de 2 horas. Su unión a las proteínas plasmáticas es variable. Se metaboliza a nivel hepático mediante la conjugación con ácido glucurónico (la mayor parte), con ácido sulfúrico y con cisteína. La capacidad de glucuroconjugación es mayor en los adultos que en los niños. Una pequeña proporción de Paracetamol sufre una N-hidroxilación mediada por el citocromo P-450 para formar un intermediario de alta reactividad, que en forma normal reacciona con grupos sulfhidrilos del glutatión.

La Clorfeniramina se absorbe bien por vía oral. Su unión a las proteínas es del 72%. Se metaboliza en el hígado. Su vida media es de 12 a 15 horas. La duración de la acción es de 4 a 25 horas. Se elimina por vía renal.

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 niños mayores de 12 años

1 comprimido de **Cefalex Plus** al aparecer los primeros síntomas.

Continuar con 1 comprimido cada 6 horas de ser necesario.

Dosis Máxima: Teniendo en cuenta que, para la Ergotamina, la dosis diaria total máxima es de 6 mg y la dosis semanal total máxima es de 10 mg, no deberá superarse la cantidad de 6 comprimidos en 24 horas ó 10 comprimidos en una semana, para evitar los posibles cuadros de “ergotismo”.

CONTRAINDICACIONES

Enfermedad vascular periférica y cerebrovascular, enfermedad coronaria, hipertensión arterial severa o no controlada. Síndrome de Raynaud. Hipertiroidismo. Sepsis.

También está contraindicado en caso de antecedentes de alergia al paracetamol, ergotamina, metilxantina o alguno de los componentes de la fórmula.

Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Porfiria hepática. Hepatitis viral. Alcoholismo. Alteración severa de la función hepática o renal.

Está contraindicado en sujetos portadores de glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática, úlcera péptica, obstrucción píloro duodenal o del cuello vesical.

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 menores de 12 años.

ADVERTENCIAS

Ergotamina

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.

La aparición de cualquier signo funcional o estructural de insuficiencia circulatoria periférica impone la suspensión del tratamiento.

Clorfeniramina

Existen casos reportados de discrasias sanguíneas que incluyen agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.

Paracetamol

Consumidores diarios de 3 ó más vasos de bebidas alcohólicas poseen alto riesgo para desarrollar hepatotoxicidad por Paracetamol (y otros analgésicos-antipiréticos); lo mismo ocurre en aquellos pacientes que consumen drogas hepatotóxicas o aquellas inductoras del metabolismo hepático. El uso prolongado de Paracetamol (y otros analgésicos) puede provocar lesiones renales definitivas que llevan a la insuficiencia renal (nefropatía intersticial por analgésicos). Los pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad ante cualquier antiinflamatorio no esteroideo poseen riesgo para desarrollar estas reacciones con el consumo de Paracetamol.

En pacientes alérgicos a la aspirina o a la Tartrazina pueden producirse reacciones alérgicas, incluido el broncoespasmo.

Debe usarse con cuidado en pacientes que utilizan drogas consumidoras de glutatión (doxorubicina) y en los tratamientos con inductores enzimáticos.

Este producto contiene Tartrazina como colorante.

En ningún caso utilizar el producto después de la fecha de vencimiento.

PRECAUCIONES

Estos preparados antimigrañosos están destinados al tratamiento de las crisis agudas migrañosas y no deben utilizarse para el tratamiento profiláctico de las mismas, como tampoco para el tratamiento de la cefalea tensional. Este producto debe utilizarse según la posología recomendada.

Durante el tratamiento no deben ingerirse simultáneamente bebidas alcohólicas, barbitúricos y/o benzodiazepinas pues puede producirse depresión potenciada del SNC y/o aumento del riesgo de hepatopatías.

Ergotamina

Se ha descrito la aparición de cefalea medicamentosa luego de su uso prolongado ininterrumpido. Los síntomas de intoxicación crónica o ergotismo incluyen parestesias, mialgias, frialdad, palidez y/o cianosis a nivel de las extremidades asociadas a disminución o ausencia de pulsos periféricos; eventualmente se han reportado gangrena, angor, taquicardia o bradicardia, hipertensión o hipotensión; raramente infarto de miocardio, de cerebro y de otros órganos; pueden presentarse cefaleas; en la mayoría de los pacientes se resuelve con la suspensión del tratamiento.

Se ha descrito dependencia a la Ergotamina cuando se la usa por más de 2 días a la semana, aún cuando la dosis utilizada fuera la recomendada. Pueden aparecer cefaleas como síntomas de abstinencia luego de interrumpir su uso. Por lo tanto se recomienda utilizar Ergotamina 1 ó 2 veces a la semana.

La Ergotamina ha sido asociada con exacerbación clínica de la porfiria. Debe administrarse con precaución en pacientes con anemia.

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

Cafeína

Debe utilizarse con precaución en pacientes que presentan arritmias, hipertiroidismo y epilepsia. El uso prolongado de altas dosis de cafeína puede llevar al desarrollo de tolerancia y síntomas de abstinencia, tales como irritabilidad, letargo y cefaleas, si la ingesta es interrumpida abruptamente. Episodios de reflujo gastroesofágico han sido reportados con el uso de cafeína y se debe al efecto relajante que posee sobre el esfínter esofágico inferior y al aumento de la secreción ácida gástrica.

Clorfeniramina

Puede causar somnolencia, vértigo, visión borrosa y trastornos psicomotores, lo cual puede afectar seriamente la habilidad para manejar maquinarias y conducir vehículos. Al igual que cualquier otro fármaco con propiedades anticolinérgicas, debe ser usada con precaución en pacientes que presentan epilepsia, hipertrofia prostática, aumento de la presión intraocular y/o glaucoma, bronquitis, bronquiectasias, asma bronquial, hipertensión severa, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática, tirotoxicosis y constipación crónica (riesgo de íleo paralítico), pacientes con predisposición a desarrollar hipotensión ortostática, pacientes con insuficiencia hepática y/o renal severa (riesgo de acumulación del fármaco).

Paracetamol

Puede aparecer cefalea como consecuencia del consumo crónico de analgésicos.

Uso en embarazo y lactancia

Está contraindicado su uso en mujeres embarazadas o que pueden embarazarse ya que la Ergotamina 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

Puede causar sedación de manera que se recomienda excesiva prudencia en el manejo de maquinaria pesada o que requieran especial atención.

El paciente debe ser advertido que si experimenta somnolencia no debe conducir vehículos o realizar tareas peligrosas.

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

Ergotamina

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.

Inhibidores o inductores del citocromo P450: Aumento o disminución, respectivamente de la concentración plasmática.

Tacrolimus: La Ergotamina puede inhibir el metabolismo del tacrolimus.

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 betabloqueantes): Potencia la acción vasoconstrictora de la ergotamina/cafeína.

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

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

Cafeína

Alcohol: Está descripta tanto la acción antagonista como sinérgica del efecto central del alcohol con el uso concomitante de cafeína.

Mexiletina: Reduce un 30 a 50% la eliminación de cafeína.

Enoxacina, ciprofloxacina, norfloxacina: Aumentan la vida media de la cafeína por disminuir su metabolismo hepático.

Cimetidina: Disminuye el metabolismo hepático de la cafeína.

Fenitoína: Aumenta la eliminación de la cafeína.

Terbinafina: Aumenta la vida media de la cafeína.

Alopurinol: Inhibe la conversión de 1-metilxantina a 1-ácido metilúrico.

Idrocilamida: Aumenta la vida media de la cafeína.

Litio: Aumenta la depuración y disminuyen las concentraciones plasmáticas, con el uso concomitante de Cafeína.

Anticonceptivos orales: Disminuyen la depuración de la Cafeína.

Psicoestimulantes: Pueden potenciar el efecto neurotóxico de la Cafeína.

Agonistas beta-2: Pueden potenciar los efectos inotrópicos de la Cafeína.

Teofilina: Se ha descripto una reducción del 23 al 29% en el *clearance* de teofilina con el uso concomitante de cafeína.

Clorfeniramina

Los antihistamínicos pueden inhibir el efecto de los anticoagulantes orales.

La Clorfeniramina puede inhibir el metabolismo hepático de la difenilhidantoína.

La Clorfeniramina asociada con alcohol, antidepresivos tricíclicos y depresores del SNC puede potenciar los efectos depresores. Se potencian además los efectos antimuscarínicos con el uso, en forma simultánea, de haloperidol, fenotiazinas o procainamida.

Los IMAO pueden prolongar los efectos antimuscarínicos y depresores del SNC de la clorfeniramina.

Paracetamol

La asociación del Paracetamol con otros antiinflamatorios no esteroideos puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos.

El Paracetamol también presenta interacciones con: Inductores enzimáticos, alcohol, fármacos que modifican el vaciamiento gástrico, cloranfenicol, salicilamida, clorzoxazona, petidina y otros antiespasmódicos, zidovudina.

También se han descripto interacciones con: antiarrítmicos, dihidroergotamina y otros ésteres del ergot, nicotina (en algunos pacientes produce vasoconstricción potenciando los efectos de la ergotamina/cafeína), compuestos de calcio, disulfiram, suplementos de hierro, sales de litio, nitroglicerina, anestésicos generales, antianginosos.

Interacciones con pruebas de laboratorio: el Paracetamol puede producir resultado falso-positivo en la prueba del ácido 5-hidroxi-indolacético urinario.

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 urticarianas, parestesias, trastornos de la sensibilidad, debilidad, prurito) que ceden espontáneamente o con la supresión del medicamento.

Ergotamina: Con el uso de Ergotamina se ha reportado la aparición de diarrea. Cuando el uso es excesivo y prolongado, se han reportado cambios fibróticos en el espacio retroperitoneal y en válvulas cardíacas. También se ha reportado la aparición de cefaleas en caso de uso prolongado ininterrumpido y como síntoma de abstinencia.

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

Cafeína: Se han reportado taquicardia, náuseas, vómitos, reflujo gastroesofágico, insomnio, excitación, hiperglucemia, modificación de la eliminación urinaria de catecolaminas.

Clorfeniramina: Sedación, siendo más marcada al inicio del tratamiento, sequedad de mucosas, constipación, trastornos en la acomodación, midriasis, visión borrosa, taquicardia, palpitaciones, arritmias, opresión torácica, espesamiento de secreciones bronquiales, hipotensión, retención urinaria, trastornos gastrointestinales tales como anorexia, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal; hepatitis icterica, hipotensión ortostática, trastornos del equilibrio, vértigo, *tinnitus*, trastornos de memoria y concentración, incoordinación motora, temblor, cefaleas, debilidad muscular, confusión mental, alucinaciones, depresión, irritabilidad, pesadillas nocturnas, descompensación del glaucoma, reacciones de hipersensibilidad, excitación paradójica en niños, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia hemolítica. Se ha descrito la afectación del gusto y el olfato, y disquinesias faciales con el uso de Clorfeniramina.

Paracetamol: Reacciones de hipersensibilidad, hematológicas y hepáticas.

Se han reportado casos aislados de discrasias sanguíneas (pancitopenia, agranulocitosis y trombocitopenia) asociadas al uso de Paracetamol.

Se han reportado también signos de afectación cardiovascular como angina de pecho, taquicardia o bradicardia, hipertensión e hipotensión. El infarto de miocardio se ha reportado 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 vasoespasmo 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.

La sobredosis masiva de Paracetamol puede causar daño hepático en algunos pacientes. Solo en raras ocasiones se ha observado dicho compromiso, tanto en adultos como en adolescentes, con la ingestión de dosis inferiores a 10 gramos. Excepcionalmente se han descrito casos fatales con dosis superiores a los 15 gramos.

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. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIÓN: Envase conteniendo 30 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, **Cefalex Plus** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 27.962.

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 349/05.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.