



DOLOROL MIGRAÑA

LEA CUIDADOSAMENTE LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES ANTES DE TOMAR ESTE MEDICAMENTO

Asociación para tratar la migraña o jaqueca.
Analgésico + metilxantina vasoconstrictora cerebral + alcaloide ergótico vasoconstrictor.

PRESENTACIONES

Cápsulas blandas:

Dolorol Migraña (paracetamol 325 mg + cafeína anhidra 50 mg + ergotamina tartrato 1 mg), caja x 10.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsulas blandas.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene:

Paracetamol (acetaminofén)	325 mg
Cafeína anhidra	50 mg
Ergotamina tartrato	1 mg

Excipientes: polietilenglicol 400, propilenglicol, agua purificada, FD&C Red No. 40 (Rojo Allura AC), Gelatina Bloom (190-200), glicerina, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titanio.

FARMACODINAMIA

Asociación analgésica antimigrañosa:

• PARACETAMOL:

Analgésico: inhibe la síntesis de prostaglandinas en el SNC y bloquea la generación del impulso doloroso periférico.

• CAFEÍNA:

La constricción de los vasos cerebrales (causada por inhibición de receptores de adenosina) alivia las cefalalgias vasculares.

• ERGOTAMINA:

-Interactúa con varios receptores neurotransmisores (alfa-adrenérgicos, serotoninérgicos –triptaminérgicos– y dopaminérgicos).

-Al parecer la inducción-dihidroergotamínica en las neuronas de los centros efectores serotoninérgicos (5-hidroxitriptaminérgicos) induce el alivio de la cefalalgia migrañosa. Específicamente, parece que la actividad agonista en los receptores 5-HT_{1D} alivia la cefalalgia aguda.

-Se ha propuesto que la contracción de los vasos sanguíneos cerebrales producida por los derivados ergóticos (cuya causa es la estimulación alfa-adrenérgica y la actividad en los receptores 5-HT) disminuye la pulsación de las arterias cerebrales que son responsables del dolor en las cefalalgias migrañosas.

FARMACOCINÉTICA

• PARACETAMOL:

-**Absorción:** rápida y casi completa en el tracto gastrointestinal; puede disminuir cuando se lo ingiere junto con alimentos hidrocarbonados.

-**Ligadura a proteínas plasmáticas:** insignificante a concentraciones terapéuticas, pero aumenta con los incrementos de las dosis.

-**Distribución:** en casi todos los tejidos corporales. Cruza la placenta y también se lo encuentra en la leche materna.

-**Tiempo de concentración plasmática máxima (T_{máx}):** 0.5 a 2 horas.

-**Concentración plasmática máxima (C_{máx}):** 5 a 20 mcg / ml (33.1 a 132.4 micromoles / litro), con dosis de hasta 650 mg.

-**Vida media (t_{1/2}):** 1 a 4 horas, que no cambia en insuficiencia renal pero puede prolongarse en caso de sobredosificación aguda, en algunos tipos de hepatopatía en las personas de edad avanzada y en los neonatos. La vida media se puede acortar de alguna manera en los niños.

-**Biotransformación:** 90 a 95% de una dosis se metaboliza en el hígado, principalmente por conjugación con ácido glucurónico, ácido sulfúrico y cisteína. Menos de 5% se excreta sin conjugarse. Un metabolito intermedio (N-acetil-p-benzoquinonimina) es usualmente producido en muy pequeñas cantidades mediante las isoenzimas P450 (principalmente CYP2E1 y CYP3A4) en el hígado y en el riñón; y es detoxificado por conjugación con glutatión, aunque puede acumularse cuando se administra sobredosis de acetaminofeno y causar daño tisular (hepatotóxico y posiblemente nefrotóxico).

-**Eliminación: renal:** metabolitos, principalmente conjugados; 3% de la dosis puede excretarse inalterada. **Diálisis hemodiálisis:** 120 mg / minuto (del fármaco no metabolizado); también los metabolitos se eliminan rápidamente; **hemoperfusión:** 200 ml / minuto; **diálisis peritoneal:** menos de 10 ml / minuto.

• CAFEÍNA:

-**Absorción:** rápida desde el tracto gastrointestinal.

-**Distribución:** es amplia y pasa a la placenta y a la leche materna, pudiendo acumularse en los neonatos prematuros por aumento de su vida media.

-**Vida media (t_{1/2}):** 4 a 9 horas. En las gestantes: 9 a 11 horas. En mujeres que toman anticonceptivos orales: 5 a 10 horas. La vida media de la cafeína disminuye por efecto del cigarrillo.

-**Biotransformación:** hepática. Mediante el citocromo P450-oxidasa (isoenzima 1A2) se convierte en 3 metabolitos de la dimetilxantina: paraxantina (84%), teobromina (12%) y teofilina (4%).

-**Eliminación: renal:** se elimina por el riñón.

• ERGOTAMINA:

-**Absorción:** lenta e incompleta; además, es variable en cada paciente.

La absorción se inhibe por la estasis gástrica acompañante de las cefalalgias migrañosas.

La administración concurrente de cafeína incrementa la cantidad y velocidad de absorción.

La metoclopramida puede aumentar la absorción de la ergotamina porque acelera la motilidad gástrica [la metoclopramida es un antiemético que, según la severidad de la migraña, se puede asociar en el tratamiento sintomático de la migraña].

El metabolismo de primer paso reduce la biodisponibilidad de la ergotamina.

-**Distribución:** en la leche materna.

-**Ligadura a proteínas plasmáticas:** 93 a 98%.

-**Tiempo de concentración plasmática máxima (T_{máx}):**

Ergotamina sin cafeína: aproximadamente 2 horas.

Ergotamina asociada con cafeína: cerca de 60 a 70 minutos.

Durante las crisis de migraña: la C_{máx} se entorpece a causa de la estasis gástrica que acompaña a la migraña e inhibe la absorción de los medicamentos.

-**Biotransformación:** hepática extensa (mediante el citocromo P450 CYP3A4), con un considerable metabolismo de primer paso. Algunos de sus metabolitos son activos.

-**Eliminación:** principalmente por metabolismo hepático, seguido por eliminación biliar-fecal de los metabolitos. Aproximadamente 4% de la dosis oral se excreta en la orina dentro de 96 horas. Sólo cantidades traza se eliminan en la orina y heces como ergotamina inalterada. **Diálisis:** la ergotamina es dializable.

INDICACIONES

Tratamiento de la migraña (jaqueca).

CONTRAINDICACIONES

• PARACETAMOL:

- Hepatopatía.
- Insuficiencia renal severa.
- Alcoholismo.
- Deficiencia de G6PD (glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa).
- Hipersensibilidad al paracetamol (acetaminofén).

• CAFEÍNA:

- Enfermedad acidopéptica.
- Ansiedad.

• ERGOTAMINA:

- Gestación (los alcaloides del ergot contraen el miometrio).
- Lactancia.
- Ansiedad.
- Migraña basilar o hemipléjica.
- Anemia.
- Coronariopatía (angina de pecho, infarto de miocardio, isquemia miocárdica silenciosa, angina vasoespástica de Prinzmetal).
- Hipertensión arterial (puede exacerbarse).
- Angiopatas periféricas (v.g.: arteritis temporal).
- Intervenciones quirúrgicas vasculares.
- Hipertiroidismo.
- Septicemia.
- Disfunción hepática severa.
- Insuficiencia renal severa.
- No administrar junto con fármacos vasoconstrictores (sumatriptán, adrenalina, fenilefrina), antimicrobicos, macrólidos, tetraciclinas, inhibidores de proteasa-VIH.
- Hipersensibilidad a los alcaloides del ergot.

PRECAUCIONES

•Paracetamol:

- Ser cautos en pacientes con daño de la función renal o hepática.
- En pacientes dependientes del alcohol étílico.

•Cafeína:

- No administrar por más de 2 días porque la cafeína atraviesa la placenta y la leche materna, por lo cual puede acumularse en los prematuros (la cafeína que normalmente tiene una vida media de 6 horas, en los prematuros aumenta a 50 horas o más).

•Ergotamina:

- Suspenderla si aparece entumecimiento u hormigueo de las extremidades (por el posible riesgo de enfermedad vascular periférica oclusiva).
- Si aparece mareo y ansiedad, no conducir vehículos ni operar maquinaria.

GESTACIÓN

Ergotamina:

- Categoría de riesgo fetal: X (teratógeno).
- Labor de parto y expulsivo: la ergotamina y la cafeína están contraindicadas por su efecto oxitócico (que es máximo en el tercer trimestre).

LACTANCIA

Ergotamina y alcaloides del ergot: se distribuyen en la leche materna y, por tanto, existe la posibilidad de reacciones adversas como vómito, diarrea, debilidad del pulso e inestabilidad de la presión arterial; en consecuencia, no se recomienda administrar ergotamina en las mujeres que están dando de lactar.

REACCIONES ADVERSAS

•PARACETAMOL:

Es usualmente inocuo; muy rara vez se ha reportado alguna reacción adversa a dosis terapéuticas; v.gr.: erupción cutánea o alérgica, leve incremento de las enzimas hepáticas, hematológicas (trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis).

•CAFEÍNA:

A veces emesis, pirosis, cefalalgia, nerviosismo.

•ERGOTAMINA:

Las reacciones adversas de la ergotamina pueden atribuirse a sus efectos en el SNC o a vasoconstricción vascular y posible formación de trombos.

-Incidencia más frecuente: náusea y vómito (por el efecto emetógeno directo de la ergotamina); algunos pacientes experimentan abdominalgia.

-Incidencia menos frecuente o rara:

Efectos cardiovasculares (incluyen angina de pecho, disritmias), vasoespasmio coronario, infarto o isquemia miocárdica, isquemia periférica.

Anorexia, efectos en el SNC (incluyen ansiedad, confusión, depresión, euforia, nerviosismo; parestesia), escalofrío, otalgia, problemas oculares (incluyen visión borrosa), conjuntivitis, dolor ocular, fiebre, hipotensión, sialorrea, palpitaciones, debilidad muscular, exantema, tinnitus, gastralgia, tremor.

Debilidad muscular y mialgia de los miembros, de los dedos de las manos y los pies.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

•PARACETAMOL:

-Colestiramina: disminuye la absorción del paracetamol si se lo administra dentro de 1 hora de haber tomado el paracetamol.

-Hepatotóxicos potenciales: aumentan el riesgo de toxicidad al paracetamol.

-Metoclopramida y domperidona: puede acelerar la absorción del paracetamol.

-El uso crónico de acetaminofén puede traer consecuencias desfavorables, especialmente cuando interactúa con otros fármacos; v.gr.: anticoagulantes orales (cumarinas: warfarina), diuréticos de asa (furosemida, bumetanida), isoniazida, lamotrigina, propranolol.

•CAFEÍNA:

La concentración de cafeína puede afectarse:

-Disminuyen la concentración de cafeína: inductores enzimáticos del citocromo CYP1A2 (incluyen el cigarrillo, la carne carbonizada).

-Aumenta la concentración de cafeína: inhibición enzimática: fármacos (fluoxetina y congéneres, ketoconazol); alimentos (jugo de toronja). Asimismo circunstancias fisiológicas o patológicas (final de la gestación, hepatopatía, obesidad).

La cafeína puede aumentar la concentración de:

-Paracetamol, ácido acetilsalicílico, ergotamina: porque aumenta su absorción.

-Teofilina y clozapina: por interacción en la fase de eliminación.

•ERGOTAMINA:

-Agonistas serotoninérgicos: sumatriptano, nicotina.

-Alcaloides del ergot y vasoconstrictores sistémicos: adrenalina, cocaína, fenilefrina, metaraminol, etcétera.

-Antibióticos: macrólidos: eritromicina, claritromicina; **tetraciclinas.** Su uso concomitante puede aumentar el riesgo de ergotismo.

-Antimicóticos.

-Inhibidores de proteasa-VIH.

-Betabloqueadores: puede potenciarse la vasoconstricción periférica.

POSOLÓGIA

Adultos:

-La posología del Dolorol Migraña depende de las dosis de ergotamina que se pueden administrar. La ergotamina sólo cabe prescribirla en la migraña que no responde a los analgésicos no-opioides.

-Tomar 1 a 2 cápsulas blandas de Dolorol Migraña en el momento de la aparición de los primeros síntomas de la crisis migrañosa.

•Dosis máximas:

-2 cápsulas blandas de Dolorol Migraña en 24 horas, y

-2 períodos en 1 mes.

•Intervalo mínimo recomendado entre 2 períodos sucesivos: 4 días.

ADVERTENCIAS

Producto de uso delicado. Administrar por prescripción y bajo vigilancia médica. Cumplir estrictamente las indicaciones de su médico. La ergotamina sólo cabe prescribirla en la migraña que no responde a los analgésicos no-opioides. Administrar máximo 4 mg de ergotamina en 24 horas y no más de 2 períodos en 1 mes. Suspender el medicamento si se manifiesta entumecimiento u hormigueo de las extremidades. Si aparece mareo y ansiedad, no conducir vehículos ni operar maquinaria. Mantener fuera del alcance de los niños.

CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura no mayor de 30 °C.

VENTA

Bajo receta médica.

FABRICADO POR PROPHAR S.A.

Dirección: Av. General Rumiñahui s/n, sector Inchalillo (frente a la gasolinera El Viejo Roble). Sangolquí, Pichincha, Ecuador.

Para: PROSIRIOS S.A. Dirección: Lizardo García E10-80 y Av. 12 de Octubre. Edificio Alto Aragón, oficina 8A. Quito, Ecuador.

