

Migral®

Ergotamina-Dipirona-Cafeína

Supositorios
Industria Argentina
Venta bajo receta

ADVERTENCIA

La administración conjunta de Migral® con inhibidores potentes del CYP 3A4, incluyendo inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos, se ha asociado a isquemia periférica grave y/o riesgo de vida. La inhibición del CYP 3A4 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. Por lo tanto, el uso concomitante de estos medicamentos está contraindicado.

COMPOSICIÓN

Cada supositorio contiene: ergotamina tartrato 1 mg; dipirona 500 mg; cafeína 100 mg.
Excipientes: bisulfito de sodio, edetato disódico, Witepsol E-75, Witepsol H-15 c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Preparado antimigrañoso. Alcaloides del ergot en combinación con derivados de la xantina y antiinflamatorios no esteroideos. (N02CA).

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica:

Ergotamina: es un derivado del conejeulo del centeno con actividad agonista parcial α adrenérgica y serotoninérgica que produce un efecto vasoconstrictor generalizado arterial (incluso pulmonar, coronario, temporal y cerebral), y venoso; por efecto a nivel central puede disminuir el tono vasomotor. Además, posee acción agonista dopaminérgica a nivel de la zona quimiorreceptora gatillo en el área postrema.

Dipirona: es un AINE pirazolónico que antagoniza la producción de prostaglandinas y presenta un efecto analgésico.

Cafeína: por su acción antagonista de los receptores de adenosina produce vasoconstricción cerebral; además, por un mecanismo poco conocido, aumentaría la absorción entérica de la ergotamina.

Farmacocinética:

Ergotamina: su absorción oral es del 60-70%. Dicha absorción es algo mejor por vía rectal.

Debido al importante efecto de primer paso hepático que posee, su biodisponibilidad oral es muy baja (menor al 1%), y con una considerable variabilidad interindividual; la biodisponibilidad rectal es menor al 5%. Posee un 98% de unión a proteínas. Su eliminación del plasma es bifásica, una fase α y una β ; con una vida media de 2.7 y 21 hs, respectivamente. El 90% de los metabolitos son excretados por bilis.

Dipirona: luego de su administración oral, debido a que es una prodroga, es hidrolizada a 4-metilaminoantipirina antes de ser absorbida; este metabolito es rápida y casi completamente absorbido. Después de su administración rectal la absorción resulta un poco más lenta y de intensidad variable. La 4-metilaminoantipirina es metabolizada a nivel hepático. La mayoría de los metabolitos son excretados por orina. La dipirona no es detectable como tal, ni en plasma ni en orina. Sus metabolitos cruzan placenta y son secretados en la leche materna. Su unión a proteínas es baja. Su vida media de eliminación es de 7 horas.

Cafeína: al ser administrado por vía rectal, la absorción puede ser lenta y errática. Se distribuye ampliamente con un volumen de distribución de 0.5 litros/Kg, cruza barrera hematoencefálica, placenta y es secretada en leche materna, su unión a proteínas es de aproximadamente 35%. Se metaboliza por el sistema P450 (n-demetilación y oxidación), sus metabolitos son eliminados principalmente por orina. La vida media de eliminación es de aproximadamente 5 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se recomienda administrar 1 supositorio al comenzar los síntomas y sólo en caso de ser necesario se puede administrar 1 supositorio adicional cada 6-8 hs, teniendo en cuenta que:

- La dosis diaria total máxima de dipirona es de 4.000 mg.
- La dosis diaria total máxima de ergotamina, administrada por vía rectal, es de 4 mg.
- La dosis semanal total máxima de ergotamina, administrada por vía rectal, es de 8 mg.

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo y período de lactancia.
- Enfermedades vasculares periféricas.
- Enfermedad coronaria. Hipertensión arterial.
- Sepsis, hipertiroidismo y porfiria.
- Insuficiencia hepática y/o renal.
- Déficit congénito de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, granulocitopenia y otros trastornos de la hematopoyesis.
- Hipersensibilidad a los principios activos, así como antecedentes de hipersensibilidad a la aspirina ó a cualquier AINE.
- Tratamiento concomitante con antibióticos macrólidos, inhibidores de la proteasa o de la transcriptasa inversa del VIH, antimicóticos azólicos (ver "Interacciones").
- Tratamiento concomitante con agentes vasoconstrictores (incluyendo los alcaloides del ergot, sumatriptan y otros agonistas de los receptores de la 5HT1) (ver "Interacciones").

ADVERTENCIAS

- Daño hepático inducido por fármacos: se han reportado casos de hepatitis aguda de patrón predominantemente hepatocelular en pacientes tratados con dipirona, pudiendo presentarse días o meses después de iniciado el tratamiento. Los signos y síntomas incluyen elevación de enzimas hepáticas séricas con o sin ictericia, frecuentemente en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (ej.: erupción en piel, discrasia sanguínea, fiebre y eosinofilia) o acompañados de características de hepatitis autoinmune. La mayoría de los pacientes se recuperaron luego de discontinuar el tratamiento; sin embargo, en casos aislados se reportó la progresión a insuficiencia hepática aguda requiriendo de trasplante de hígado.

El mecanismo de la dipirona con respecto al daño hepático inducido no se encuentra claramente dilucidado, pero los datos indican un mecanismo inmunoalérgico.

Los pacientes deben ser instruidos para contactar a sus médicos en caso que aparezcan síntomas sugestivos de daño hepático. En estos pacientes se debe suspender la dipirona y evaluar la función del hígado.

No debe administrarse nuevamente en pacientes con un episodio de lesión hepática durante el tratamiento con dicho fármaco y no se haya determinado ninguna otra causa para el daño en hígado.

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

- Este medicamento contiene dipirona, que puede producir agranulocitosis (ver precauciones). Sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se recomienda su administración prolongada. En caso de presentar cualquier efecto adverso durante el tratamiento debe suspenderse inmediatamente su administración.

- No consumir alcohol mientras se utilice este producto (ver Interacciones).

- Una ligera coloración rosada de los supositorios no altera las propiedades terapéuticas del producto.

- Reacciones adversas cutáneas severas: se han reportado reacciones adversas cutáneas severas incluyendo casos de síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser de riesgo de vida o fatales, con el uso en el tratamiento con dipirona.

Debe advertirse a los pacientes acerca de los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones en piel.

En caso que aparezcan signos y síntomas sugestivos de estas reacciones debería suspenderse la dipirona debe discontinuarse el tratamiento inmediatamente, y no debe ser reiniciada en ningún momento.

PRECAUCIONES

- Generales: Migral® está destinado al tratamiento de las crisis agudas migrañosas, y no debe utilizarse para el tratamiento profiláctico de las mismas, como tampoco para el tratamiento de la cefalea tensional, es decir aquella cefalea provocada por estrés psicosocial o tensión muscular. Este producto debe utilizarse según la posología recomendada.

Ergotamina:

- Está descrita la aparición de cefalea medicamentosa, luego de su uso prolongado ininterrumpido, que en la mayoría de los pacientes se resuelve con la interrupción del tratamiento. Los síntomas de intoxicación crónica o ergotismo incluyen parestias, mialgias, frialdad, palidez y/o cianosis a nivel de las extremidades asociadas a disminución o ausencia de pulsos periféricos, angor, taquicardia o bradicardia, hipertensión o hipotensión han sido reportados; raramente infarto de miocardio, de cerebro y de otros órganos; pueden presentarse cefaleas; en la mayoría de los pacientes se resuelve con la interrupción del tratamiento.

- La dependencia a la ergotamina está descrita cuando ésta es usada por más de 2 días a la semana, aún cuando la dosis utilizada es la recomendada; cefaleas aparecen como síntoma de abstinencia luego de interrumpir su uso. Por lo tanto, se recomienda utilizar ergotamina 1 ó 2 veces a la semana.

- Esta droga ha sido asociada con exacerbación clínica de la porfiria. Debe administrarse con precaución en pacientes con anemia.

- Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 como los antibióticos macrólidos (por ej.: troleandomicina, eritromicina, claritromicina), inhibidores de la proteasa o de la transcriptasa inversa del VIH (por ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina) o antimicóticos azólicos como por ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol , debido a que puede provocar una mayor exposición a la toxicidad de la ergotamina y del ergot. (vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos). Se ha demostrado que los alcaloides del ergot son además inhibidores de la CYP3A4. No se conocen interacciones farmacocinéticas que involucren a otras isoenzimas del citocromo P450.

Dipirona:

- Los efectos adversos principales de dipirona consisten en las reacciones de hipersensibilidad. El paciente alérgico o con una posible reacción de tipo inmunológica (por ejemplo agranulocitosis), a otras pirazolonas o pirazolidinas, presenta un riesgo mayor para desarrollar estas reacciones. A su vez, los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad a la dipirona, en particular reacciones de tipo anafilactoide, pueden presentar un riesgo mayor de reacciones similares con otros analgésicos no narcóticos.

- Los siguientes pacientes presentan un riesgo mayor de desarrollar reacciones de tipo anafilácticas a la dipirona: pacientes con asma por analgésicos o una intolerancia a los analgésicos de tipo urticaria o edema angioneurótico; pacientes con asma bronquial, en particular, aquellos que además presentan rinosinusitis con pólipos; pacientes con urticaria crónica; pacientes con intolerancia al alcohol.

En estos pacientes su empleo debe ser bajo supervisión médica estricta. Con la administración parenteral el riesgo de reacciones anafilácticas/anafilactoides es alto.

- La dipirona puede producir, probablemente en el marco de una reacción de hipersensibilidad, agranulocitosis. En un paciente sensibilizado, esto puede ocurrir en algunas horas, resultando en un aumento de la fiebre, ulceraciones bucales, molestias en la garganta, dificultades para tragar ("angina"), igual que inflamaciones ano-genitales. Bajo la sospecha de agranulocitosis o trombocitopenia, el tratamiento se debe suspender inmediatamente y se debe controlar en forma urgente el hemograma. La interrupción del tratamiento no debe en ningún caso ser retrasada hasta la obtención de los resultados del laboratorio. El paciente debe ser informado del significado de tales síntomas, en el curso del tratamiento con dipirona, y de la necesidad de interrupción inmediata de la medicación.

- La administración de dipirona puede causar hipotensión (ver Efectos Adversos). El riesgo aumenta en casos de inyección intravenosa rápida, hipovolemia preexistente, deshidratación, trastornos circulatorios o en el comienzo del colapso cardio-circulatorio, estados hiperpiréticos. En los pacientes donde sea imprescindible evitar una caída de la tensión arterial (por ejemplo, enfermedad coronaria grave o estenosis significativa de los vasos sanguíneos del SNC), la dipirona deberá ser administrada solamente bajo control hemodinámico estricto.

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.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad.

No se conocen estudios realizados con este producto.

Embarazo: debido a las propiedades oclíticas y vasoconstrictoras de la ergotamina, y dado que los AINEs poseen efectos sobre el sistema cardiovascular fetal, tales como el cierre del conducto arterioso, este producto no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia: debido a que los componentes activos de este producto son excretados por leche materna y teniendo en cuenta los efectos farmacológicos que pueden ocasionar en el neonato, no se recomienda su uso durante la lactancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Triptanos: la ergotamina no debe ser utilizada dentro de las 6 hs luego de administrado un triptano, como tampoco un triptano debe ser administrado dentro de las 24 hs luego de administrada ergotamina, debido al riesgo adicional de reacciones vasoespásticas prolongadas.

- Inhibidores (azoles antifúngicos, macrólidos, ciclosporina, inhibidores de la proteasa) o inductores (anticonvulsivantes, rifampicina) de las isoformas del citocromo P450: aumento o disminución, respectivamente, de la concentración plasmática.

- Sustancias vasoconstrictoras, tales como agonistas 5HT1, nicotina y otras: riesgo de vasoconstricción y/o hipertensión arterial.

- Beta bloqueantes: han sido reportados casos de espasmo arterial e isquemia en extremidades.

- Tacrolimus: la ergotamina puede inhibir el metabolismo de tacrolimus.

- Ciclosporina: la concentración plasmática de ésta última puede disminuir.

- Clorpromazina: implica un riesgo severo de hipotermia.

- La dipirona, la cafeína y el alcohol pueden modificar sus efectos mutuamente.

- 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.

- Allopurinol: inhibe la conversión de 1-metilxantina a 1-ácido metilúrico.

- Idrocloramida: aumenta la vida media de la cafeína.

- Litio: aumenta el clearance y disminuye las concentraciones plasmáticas con el uso concomitante de cafeína.

- Anticonceptivos orales: disminuyen el clearance de la cafeína.

- Psicoestimulantes: pueden potenciar el efecto neurotóxico de la cafeína.

- Agonistas beta 2: pueden potenciar los efectos inotrópicos de la cafeína.

- Teofilina: está descrito una reducción del 23 al 29% en el clearance de teofilina con el uso concomitante de cafeína.

REACCIONES ADVERSAS

Ergotamina:

- Cardiovasculares: isquemia, cianosis, ausencia de pulso, frialdad de extremidades, está descrita la gangrena, precordialgia, y raros casos de infarto de miocardio, bradicardia, taquicardia, disnea, mialgias.

- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, úlceras anales o rectales por sobredosificación.

- Neurológicas: parestias, hormigueos, debilidad, vértigo, cefaleas en caso de uso prolongado ininterrumpido y como síntoma de abstinencia.

- Alérgicas: prurito y edema localizados, principalmente en pacientes hipersensibles a la droga.

- Complicaciones fibróticas: hay casos descritos en la literatura de pacientes que bajo tratamiento con ergotamina han desarrollado fibrosis retroperitoneal y/o pleuropulmonar así como fibrosis valvulares. En todos los casos se constató el uso continuo y prolongado de este principio activo.

Dipirona:

- Las reacciones anafilácticas ocurren inmediatamente o luego de horas. Comprenden reacciones cutáneo mucosas, tales como prurito, eritema, urticaria, tumefacciones, etc.; disnea y raramente trastornos gastrointestinales, urticaria generalizada, angioedema, broncoespasmo, trastornos del ritmo cardíaco, caída de la presión arterial (a veces precedido por un aumento en la presión arterial) y shock. Entre los pacientes con asma por analgésicos, estas reacciones aparecen de una manera característica, bajo la forma de crisis asmáticas. El hecho de que dipirona haya sido utilizada antes sin complicaciones, no descarta que al utilizarla nuevamente puedan ocurrir estas reacciones. Están descritos raros casos de síndrome de Stevens-Johnson, o síndrome de Lyell. Ante la aparición de cualquiera de estas reacciones la administración de dipirona se debe interrumpir inmediatamente.

- Alteraciones hematológicas, como leucopenia y agranulocitosis. La trombocitopenia es rara, caracterizada por una tendencia creciente al sangrado y/o presencia de petequias cutáneo mucosas.

- Hipotensión transitoria.

- Existen casos raros descritos de oliguria, anuria, proteinuria o nefritis intersticial.

- Se han reportado reacciones adversas cutáneas severas, incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento con dipirona.

- La siguiente reacción adversa debería agregarse bajo el SOC (trastornos de piel y tejido subcutáneo) frecuencia desconocida: reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Cafeína:

- Taquicardia, náuseas, vómitos, reflujo gastroesofágico, insomnio, excitación, hiperglucemia, modificación de la eliminación urinaria de catecolaminas.

- Se han descrito casos de abuso y de dependencia psíquica con ergotamina y cafeína. Debido a la cronicidad de las cefaleas vasculares, es imperativo que los pacientes no sobrepasen las dosis recomendadas para evitar el ergotismo.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ergotamina: los efectos tóxicos de la sobredosificación consisten en vómitos, parestias, dolor y cianosis de las extremidades asociados con disminución o ausencia de pulsos periféricos, hipertensión o hipotensión, somnolencia, estupor, convulsiones y shock.

Dipirona: están descritos vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal y hepática, vértigo, somnolencia, coma, convulsiones, hipotensión, shock, así como alteraciones del ritmo y de la contractilidad cardíaca.

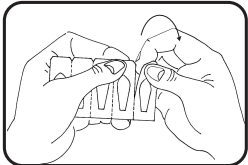
Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado y purgante salino.

Cafeína: con concentraciones plasmáticas superiores a 20 mg/l aparecen náuseas, vómitos, diarreas, epigastralgia, trastornos del sueño, temblor, hiperexcitabilidad, agitación, taquicardia, aumento de la diuresis. Con concentraciones plasmáticas superiores a 50 mg/l aparecen convulsiones, aumento de la diuresis, deshidratación, dolor abdominal, hemorragia digestiva, acidosis, hipokalemia, hiponatremia, hiperglucemia, hipercatabolismo, hipertermia, rabdomiólisis (excepcionalmente), arritmias (excepcionalmente taquicardia ventricular).

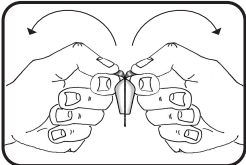
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Para una correcta extracción corte por la línea señalada en la parte superior de cada supositorio como lo indica el dibujo.

Forma de administración: vía rectal.



Desprenda cada supositorio utilizando la línea de corte como lo indica la figura.



Para una correcta extracción del supositorio: Tome las solapas superiores del envase individual. Sepárelas tirando hacia afuera como indica la figura. Al dejar al descubierto un poco más de la mitad del cuerpo del supositorio ya podrá quitarlo para su aplicación.

Ante la aparición de hormigueos o entumecimiento en los dedos de las manos o pies, se debe interrumpir el tratamiento y consultar inmediatamente al médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 10 supositorios.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en sitio fresco y al abrigo de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 19.504.

Fecha de última revisión: 01/11/2023

Química Montpellier S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica