Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4139

BUENOS AIRES, 19 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023184-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para el producto MIGRAL / ERGOTAMINA - CAFEÍNA - DIPIRONA, forma farmacéutica y concentración: SUPOSITORIOS, 1 mg - 100 mg - 500 mg; MIGRAL 500 / ERGOTAMINA - CAFEÍNA - DIPIRONA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 1 mg - 100 mg - 500 mg, autorizado por el Certificado Nº 19.504.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 228 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 176 a 199 y 204 a 227, desglosando de fojas 176 a 183 y 204 a 211, y de rótulos de fojas 173 a 175 y 200 a 203, desglosando a fojas 173 y 200, para la Especialidad Medicinal denominada MIGRAL / ERGOTAMINA – CAFEÍNA – DIPIRONA, forma farmacéutica y concentración: SUPOSITORIOS, 1 mg – 100 mg – 500 mg; MIGRAL 500 / ERGOTAMINA – CAFEÍNA - DIPIRONA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 1 mg – 100 mg – 500 mg, propiedad de la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 19.504 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4139

disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Expediente Nº 1-0047-0000-023184-11-3

DISPOSICIÓN Nº

nc 4139

ORIGINAL

4139

FOLIO 43

PROYECTO DE RÓTULO

MIGRAL 500

ERGOTAMINA
CAFEINA
DIPIRONA
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Condición de Venta: Venta Bajo receta.
Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.
Fórmula Cuali-cuantitativa:
Cada comprimido recubierto contiene:
ERGOTAMINA TARTRATO..... **1 mg**
CAFEINA ..... **100 mg**
DIPIRONA SODICA..... **500 mg**
Excipientes:
Almidón de maíz 49 mg; estearato de magnesio 8,9 mg; povidona 40 mg; lactosa c.s.p. 780 mg; Opadry AMB White (OY-B-28920) 21,3 mg; sacarina sódica 688 mcg; vainillina 43 mcg; rojo punzo 4R 2,222 mg; Opadry Clear (YS-1-7006) 2,32 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR EN SITIO FRESCO Y AL ABRIGO DE LA LUZ

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Germán Fernández Otero - Farmacéutico.
Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado Nº: 19.504

Nota: los envases conteniendo 50 comprimidos recubiertos llevarán el mismo texto.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

4139 FOLIO 176

MIGRAL 500
ERGOTAMINA
CAFEINA
DIPIRONA

Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

ADVERTENCIA
La administración conjunta de MIGRAL 500 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.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto contiene:
ERGOTAMINA TARTRATO.....**1 mg**
CAFEINA.....**100 mg**
DIPIRONA SODICA.....**500 mg**

Excipientes:
Almidón de maíz 49 mg; estearato de magnesio 8,9 mg; povidona 40 mg; lactosa c.s.p. 780 mg; Opadry AMB White (OY-B-28920) 21,3 mg; sacarina sódica 688 mcg; vainillina 43 mcg; rojo punzo 4R 2,222 mg; Opadry Clear (YS-1-7006) 2,32 mg.

ACCION TERAPEUTICA
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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Acción farmacológica:
La **ERGOTAMINA** es un derivado del cornezuelo del centeno con actividad agonista parcial α adrenérgica y serotoninérgica que produce un efecto vasoconstrictor generalizado arterial

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

(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.
La **CAFEINA**, 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.
La **DIPIRONA** es un AINE pirazolónico que antagoniza la producción de prostaglandinas y presenta un efecto analgésico.

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 alfa y una beta, con una vida media de 2.7 y 21 hs, respectivamente. El 90% de los metabolitos son excretados por bilis.

CAFEÍNA:

Luego de su administración oral se absorbe bien en el tubo digestivo 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.

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.

POSOLOGIA, DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION

Se recomienda administrar 1 ó 2 comprimidos al comenzar los síntomas y sólo en caso de ser necesario se puede administrar 1 comprimido adicional cada 6-8 hs, teniendo en cuenta que:

- dosis diaria total máxima de DIPIRONA es de 4000 mg.
- dosis diaria total máxima de ERGOTAMINA, administrada por vía oral, es de 6 mg.
- dosis semanal total máxima de ERGOTAMINA, administrada por vía oral, es de 10 mg.

CONTRAINDICACIONES

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO BRAZO

Embarazo. 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 HIV, 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

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).

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 stress psicosocial o tensión muscular. Este producto debe utilizarse según la posología recomendada.
ERGOTAMINA: está descripta 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 parestesias, 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.
Dependencia a la Ergotamina está descripta 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 3 A (CYP3A) como los antibióticos macrólidos (por ej. troleandomicina, eritromicina, claritromicina), inhibidores de la proteasa o de la transcriptasa inversa del HIV (por ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir,

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

delavirdina), o antimicóticos azólicos como por ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol (ver "CONTRAINDICACIONES"), 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 CYP3A. No se conocen interacciones farmacocinéticas que involucren a otras isoenzimas del citocromo P450.

CAFEÍNA: debe utilizarse con precaución en pacientes que presentan arritmias, hipertiroidismo y epilepsia. El uso prolongado de altas dosis de CAFEINA 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 cafeina y se debe al efecto relajante que posee sobre el esfínter esofágico inferior y al aumento de la secreción ácida gástrica.

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 pacientes siguientes 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.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO FIZZA

ORIGINAL

4139

FOLIO 180

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

ERGOTAMINA:

Triptanos: 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.

Tacrolimo: la ergotamina puede inhibir el metabolismo de tacrolimo.

CAFEINA:

Alcohol: está descripta tanto la acción antagónica, 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.

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

Idrocilamida: 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 descripto una reducción del 23 al 29% en el clearance de teofilina con el uso concomitante de cafeína.

DIPIRONA:

Durante el tratamiento con ciclosporina, la concentración plasmática de ésta última puede disminuir.

La administración simultánea de clorpromazina implica un riesgo severo de hipotermia. La DIPIRONA y el alcohol pueden modificar sus efectos mutuamente.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad

No se conocen estudios realizados con este producto.

Embarazo

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.

DR. LEONARDO POZO

Debido a las propiedades ocitócicas 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.

REACCIONES ADVERSAS

DIPIRONA:

Las reacciones anafilácticas ocurren inmediatamente, u horas después. Comprenden reacciones cutáneomucosas, 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, éstas 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 descriptos 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 cutáneomucosas.

Reacciones de hipotensión transitorias y aisladas pueden suceder durante su administración.

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

ERGOTAMINA:

Cardiovasculares: isquemia, cianosis, ausencia de pulso, frialdad de extremidades, 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: parestesias, 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 descriptos 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.

CAFEINA:

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

Se han descripto 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.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Tecnico

Montpellier

Montpellier S.A.

ORIGINAL

4139

SOBREDOSIFICACION

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

ERGOTAMINA:

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

CAFEINA:

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).

DIPIRONA:

Están descriptos 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.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

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.

PRESENTACION

Envases conteniendo 20 y 50 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en sitio fresco y al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Montpellier S.A.

ORIGINAL

4139

FOLIO 183

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director Técnico:
Germán Fernández Otero, Farmacéutico

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 19.504
Fecha de última revisión: ..../..../....

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

Montpellier

ORIGINAL

4139

A.N.M.A.T. FOLIO 200 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

MIGRAL
ERGOTAMINA
CAFEINA
DIPIRONA
Supositorios

Industria Argentina
Condición de Venta: Venta Bajo receta.
Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 5 supositorios.
Fórmula Cuali-cuantitativa:
Cada supositorio contiene:
ERGOTAMINA TARTRATO.....1 mg
CAFEINA .....100 mg
DIPIRONA .....500 mg
Excipientes:
Bisulfito de sodio 1,90 mg; edetato disódico 230 mcg; witepsol (E-75) 550 mg; witepsol (H-15) c.s.p 2260 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR EN SITIO FRESCO Y AL ABRIGO DE LA LUZ

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Germán Fernández Otero - Farmacéutico.
Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado Nº: 19.504

Nota: los envases conteniendo 10 supositorios llevarán el mismo texto.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Tecnico

Montpellier

Quimica Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

4139

A.N.M.A.T. FOLIO 204 MESA DE ENTRADAS

MIGRAL

ERGOTAMINA
CAFEINA
DIPIRONA

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.

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA
Cada supositorio contiene:
ERGOTAMINA TARTRATO..... **1 mg**
CAFEINA ..... **100 mg**
DIPIRONA ..... **500 mg**

Excipientes:
Bisulfito de sodio 1,90 mg; edetato disódico 230 mcg; witepsol (E-75) 550 mg; witepsol (H-15) c.s.p 2260 mg.

ACCION TERAPEUTICA
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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Acción farmacológica:
La **ERGOTAMINA** es un derivado del cornezuelo del centeno con actividad agonista parcial α adrenérgica y serotoninérgica que produce un efecto vasoconstrictor generalizado arterial

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Tecnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

(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.
La **CAFEINA**, 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.
La **DIPIRONA** es un AINE pirazolónico que antagoniza la producción de prostaglandinas y presenta un efecto analgésico.

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 alfa y una beta; con una vida media de 2.7 y 21 hs, respectivamente. El 90% de los metabolitos son excretados por bilis.

CAFEÍNA:

Luego de su administración oral se absorbe bien en el tubo digestivo 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.

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.

POSOLOGIA, DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION

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

- dosis diaria total máxima de DIPIRONA es de 4000 mg.
- dosis diaria total máxima de ERGOTAMINA, administrada por vía rectal, es de 4 mg.
- dosis semanal total máxima de ERGOTAMINA, administrada por vía rectal, es de 8 mg.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S. A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 206 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

Embarazo. 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 HIV, 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

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).

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 stress psicosocial o tensión muscular. Este producto debe utilizarse según la posología recomendada.

ERGOTAMINA: está descripta 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 parestesias, 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.

Dependencia a la ergotamina está descripta 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 3 A (CYP3A) como los antibióticos macrólidos (por ej. troleandomicina, eritromicina, claritromicina), inhibidores de

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
Apoderado

ORIGINAL

la proteasa o de la transcriptasa inversa del HIV (por ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina) o antimicóticos azólicos como por ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol (ver "CONTRAINDICACIONES"), 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 CYP3A. No se conocen interacciones farmacocinéticas que involucren a otras isoenzimas del citocromo P450.

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.

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 pacientes siguientes 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.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
Dr. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

4139

A.N.M.A.T. FOLIO 208 MESA DE ENTRADAS

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

ERGOTAMINA:

Triptanos: 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.

Tacrolimo: la ergotamina puede inhibir el metabolismo de tacrolimo.

CAFEINA:

Alcohol: está descripta tanto la acción antagónica, 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.

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

Idrocilamida: 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 descripto una reducción del 23 al 29% en el clearance de teofilina con el uso concomitante de cafeína.

DIPIRONA:

Durante el tratamiento con ciclosporina, la concentración plasmática de ésta última puede disminuir.

La administración simultánea de clorpromazina implica un riesgo severo de hipotermia. La DIPIRONA y el alcohol pueden modificar sus efectos mutuamente.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad

No se conocen estudios realizados con este producto.

Embarazo

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 209 DE ENTRADAS

Debido a las propiedades ocitócicas 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.

REACCIONES ADVERSAS

DIPIRONA:

Las reacciones anafilácticas ocurren inmediatamente, u horas después. Comprenden reacciones cutáneomucosas, 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, éstas 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 descriptos 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 cutáneomucosas.

Reacciones de hipotensión transitorias y aisladas pueden suceder durante su administración.

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

ERGOTAMINA:

Cardiovasculares: isquemia, cianosis, ausencia de pulso, frialdad de extremidades, 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; parestesias, 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 descriptos 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.

CAFEINA:

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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
Apoderado

ORIGINAL

139

A.N.M.A.T. FOLIO 210 MESA DE ENTRADAS

Se han descripto 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.

SOBREDOSIFICACION

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

ERGOTAMINA:

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

CAFEINA:

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).

DIPIRONA:

Están descriptos 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.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

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.

PRESENTACION

Envases conteniendo 5 y 10 supositorios.

CONDICIONES DE CONSERVACION 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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OIERO
Director Técnico

Montpellier

Química Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

4139

A.N.M.A.T. FOLIO 211 MESA DE ENTRADAS

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Director Técnico:
Germán Fernández Otero – Farmacéutico.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Fecha de última revisión .../.../...

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Quimica Montpellier S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

Montpellier