

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hemicraneal 300 mg/100 mg/1 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 300 mg de paracetamol, 100 mg de cafeína, y 1 mg de ergotamina.

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 41,678 mg de almidón de maíz y 0,126 mg de amarillo anaranjado S (E-110)
Para consultar la lista de excipientes, ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Comprimidos amarillo-naranja, ovals con ranura en un lado.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hemicraneal está indicado para el tratamiento agudo de las crisis de migraña, equivalentes migrañoides y cefaleas vasomotoras.

Hemicraneal está solamente indicado para el tratamiento de las crisis y no como tratamiento preventivo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

Los comprimidos de Hemicraneal deben administrarse tan pronto como sea posible en el momento de la aparición de los primeros síntomas de la crisis. La dosis inicial recomendada son 2 comprimidos. Si no se obtiene respuesta, puede administrarse 1 comprimido cada hora.

No se debe sobrepasar los 6 comprimidos en un día, ni 10 comprimidos en una semana.

Si se requiere medicación antimigrañosa adicional, se evitará el uso de ergotamina, dihidroergotamina, sumatriptán u otros agonistas de receptores 5HT₁ (ver sección 4.3).

El uso de dosis superiores a las recomendadas puede dar lugar a la aparición de vasoespasmo. Asimismo, el uso prolongado puede dar lugar a cambios fibróticos en la pleura, peritoneo y válvulas cardiacas.

Uso en pacientes de edad avanzada

Por el contenido de ergotamina se recomienda precaución en pacientes de edad avanzada, ya que son más propensos a sufrir enfermedad vascular periférica oclusiva y, por tanto, a padecer los efectos adversos de la vasoconstricción periférica, que los adultos jóvenes. El riesgo de isquemia cardíaca es también mayor en estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Hemicraneal en niños menores de 12 años, por lo que no está recomendado su utilización en esta población

Forma de administración

Vía oral

La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con a toma de agua u otro líquido no alcohólico.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos de este medicamento o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Trastornos circulatorios periféricos.
- Enfermedad vascular obliterante.
- Cardiopatía isquémica.
- Hipertensión
- Sepsis.
- Insuficiencia renal.
- Enfermedades hepáticas.
- Arteritis temporal.
- Migraña hemipléjica o basilar.
- Tratamiento concomitante con otros medicamentos que se metabolizan por el CYP 3A4 (ver sección 4.5).
- Embarazo y Lactancia (ver sección 4.6.).
- Tratamiento concomitante con agentes vasoconstrictores (incluyendo alcaloides del cornezuelo de centeno, sumatriptán y otros agonistas del receptor 5HT₁) (ver sección 4.5).
- Tratamiento concomitante con antibióticos macrólidos, antiretrovirales inhibidores de la proteasa o de la transcriptasa inversa, antifúngicos azólicos (ver sección 4.5)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

Uso prolongado o a dosis superiores

Ergotamina puede provocar isquemia miocárdica o en casos raros, infarto, debido a sus propiedades vasoconstrictoras, incluso en pacientes sin historia previa conocida de enfermedades coronarias. Debe evitarse el uso continuado de Hemicraneal o su uso a dosis superiores a las recomendadas, ya que con dosis elevadas puede producirse vasoespasmo y con el uso continuado cambios fibróticos, en particular de la pleura y del retroperitoneo y más raramente de las válvulas cardíacas.

Se debe informar a los pacientes que están siendo tratados con Hemicraneal, de las dosis máximas permitidas y de los síntomas sugerentes de vasoespasmo: parestesia (p.ej. entumecimiento, hormigueo) en los dedos de manos y pies, cefaleas y síntomas de isquemia miocárdica (p.ej. dolor precordial), advirtiéndoles de que si aparecen estos síntomas, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente y consultar al médico.

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésicos para el tratamiento de las cefaleas puede empeorar esta situación clínica. Si esto sucede o se sospecha, debe ser valorado por un médico e interrumpir el tratamiento. Se tendrá en cuenta el posible diagnóstico de cefalea por abuso de estos fármacos en aquellos pacientes que tienen cefaleas frecuentes o diarias, incluso a pesar de (o debido a) un uso regular de fármacos para el tratamiento de cefaleas.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene cafeína que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda el uso concomitante con medicamentos que se metabolizan por la misma vía del citocromo P-450 (CYP 3A4), dado que puede favorecer la aparición de cuadros de ergotismo. Al inhibirse la vía de metabolización de la ergotamina, se elevan los niveles séricos con el riesgo de ocasionar vasoconstricción y consecuentemente isquemia en extremidades e isquemia cerebral.

Estos medicamentos son:

- Otros preparados con ergotamina
- Triptanes: sumatriptán, naratriptán, almotriptán
- Inhibidores de proteasas como: amprenavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir.
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos como el efavirenz.
- Antibióticos macrólidos: eritromicina, claritromicina y azitromicina
- Sibutramina

Se recomienda tener precaución con:

- Los beta-bloqueantes (nadolol, oxprenolol, propranolol, timolol) y la dopamina, ya que dada su capacidad vasoconstrictora se puede acentuar el riesgo de isquemia.

El cloranfenicol ya que el paracetamol puede aumentar su toxicidad.

Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hemicraneal está contraindicado durante el embarazo debido a que la ergotamina tiene efectos oxitócicos y vasoconstrictores sobre la placenta y el cordón umbilical. (ver sección 4.3)

Lactancia

Hemicraneal está contraindicado durante la lactancia ya que se excreta por la leche materna y puede causar vómitos, diarrea, pulso débil y presión arterial lábil en el niño (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe tenerse en cuenta que algunos síntomas como somnolencia, mareos y debilidad, causados por la propia crisis migrañosa, pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de	Frecuencia	Reacciones adversas
-----------------------------	------------	---------------------

órganos		
Infecciones e infestaciones	Muy raras	Gangrena
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad ¹
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos
	Poco frecuentes	Parestesias, hipoestesia.
	Raras	Cefalea ³
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	Vértigo
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Cianosis
	Raras	Bradicardia Taquicardia Fibrosis en válvulas cardíacas ⁴
	Muy raras	Isquemia miocárdica Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Vasoconstricción periférica
	Raras	Aumento de la presión sanguínea
	Frecuencia no conocida	Frialdad de los miembros
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Fibrosis pleural ⁴
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas y vómitos
		Dolor abdominal
	Poco frecuentes	Diarrea
	Frecuencia no conocida	Fibrosis retroperitoneal ⁴
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis inducida por fármacos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Reacciones cutáneas generalizadas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Debilidad de una extremidad Dolor de extremidades

	Raras	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Edema de cara
Exploraciones complementarias	Raras	Ausencia de pulso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Raras	Ergotismo ²

¹ Reacciones de hipersensibilidad como rash cutáneo, edema en la cara, urticaria y disnea.

² Ergotismo se define como una vasoconstricción arterial intensa, produciendo signos y síntomas de isquemia vascular periférica de las extremidades y otros tejidos (tales como renales o vasospasmo cerebral).

³ Se ha descrito la aparición de cefaleas inducidas por el fármaco durante el tratamiento prolongado e ininterrumpido con Hemicraneal (ver sección 4.4).

⁴ Se han descrito tras tratamientos prolongados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se considera sobredosis de paracetamol, la ingestión de una sola toma de más de 6 g en adultos y más de 100 mg por kg de peso en niños. Pacientes en tratamiento con barbitúricos o alcohólicos crónicos, pueden ser más susceptibles a la toxicidad de una sobredosis de paracetamol.

Los síntomas característicos por sobredosis de paracetamol incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia y dolor abdominal. Si se ha ingerido una sobredosis debe acudir rápidamente a su médico aunque no haya síntomas, ya que éstos, muy graves, se manifiestan generalmente a partir del tercer día después de su ingestión. Una intoxicación crónica y/o sobredosis de ergotamina produce ergotismo que se caracteriza por una vasoconstricción arterial intensa, produciendo signos y síntomas de isquemia vascular periférica de las extremidades tales como entumecimiento, hormigueo y dolor en las extremidades, cianosis, ausencia de pulso. Si se dejan sin tratar las situaciones anteriormente descritas, puede llevar a la aparición de gangrena. Además el ergotismo puede también implicar signos y síntomas de isquemia vascular de otros tejidos tales como renales o vasoespasmo cerebral.

Tratamiento

El manejo clínico consiste en aspiración y lavado gástrico, carbón activado vía oral, administración intravenosa de N-acetilcisteína a dosis adecuadas y, si es preciso, hemodiálisis. El período en el que el tratamiento ofrece la mayor garantía de eficacia se encuentra dentro de las 12 horas siguientes a la ingestión de la sobredosis.

La ergotamina puede añadir un cuadro de isquemia periférica que debe tratarse con vasodilatadores periféricos, como nitroprusiato, fentolamina o dihidralazina, aplicación de calor en la zona afectada y

cuidados para prevenir el daño tisular como heparina. En el caso de constricción coronaria, deberá iniciarse un tratamiento apropiado como nitroglicerina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: N02CA52: Ergotamina, combinaciones excluyendo psicodélicos

La asociación cafeína-ergotamina constituye una medicación específica para la crisis de migraña debido a su efecto vasoconstrictor. Este efecto terapéutico se ve potenciado por la actividad analgésica del paracetamol.

La cafeína actúa potenciando la absorción y por tanto la eficacia y rapidez de efecto de los otros componentes de Hemicraneal comprimidos y además se ha demostrado que en dosis suficiente es capaz de producir analgesia por sí misma.

La ergotamina presenta un efecto directo sobre los vasos sanguíneos craneales, produciendo vasoconstricción durante la fase de dilatación y reduciendo la pulsación que se cree es la responsable del dolor de cabeza.

El paracetamol inhibe la síntesis de prostaglandinas a nivel central. Esto unido a otros mecanismos de acción en relación con el receptor NMDA y su interacción con los mecanismos serotoninérgicos explicarían su acción analgésica central.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Paracetamol

Presenta una biodisponibilidad mayor del 75% tras su absorción en intestino delgado. Su absorción puede ser más rápida o menos en función de la velocidad de vaciamiento gástrico. La concentración máxima se alcanza entre los 30 y 90 minutos tras su administración. Tiene además una buena absorción por vía rectal. El metabolismo se realiza en un 95% a nivel hepático, el 95% mediante conjugación y un 4-5% se transforma en un metabolito muy activo, la N-acetilbenzoquinoneimida, que se inactiva en el hígado por combinación con los grupos sulfhidrilo del glutatión hepático. Esta pequeña fracción es la que en el caso de grandes sobredosis produce, por reacción con las proteínas hepáticas normales, una necrosis hepática aguda.

Cafeína

La cafeína se absorbe bien tras su administración oral y rectal alcanzando una concentración pico plasmática a los 15-45 minutos. Tiempo medio de eliminación entre 3 a 5 horas. Tras su absorción se une a proteínas plasmáticas en un 36%. Se metaboliza por la vía del citocromo P450 1A2 (CYP1A2). La cafeína y su metabolito la teofilina se eliminan por orina. En adultos se halla aproximadamente un 1% de cafeína en orina sin metabolizar.

Ergotamina tartrato

La absorción de la ergotamina en Hemicraneal comprimidos se ve aumentada por acción de la cafeína. Esto se debe a la solubilización del tartrato de ergotamina en el medio ácido del estómago. Esta mejora de la solubilidad es de hasta tres veces mayor en presencia de cafeína. En el intestino con pH no ácido la cafeína evita la precipitación y mantiene la solubilidad de la ergotamina. Se metaboliza por vía hepática del P450 sistema CYP3A y se elimina por la bilis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Carcinogénesis

Paracetamol:

Aunque el paracetamol no causa mutaciones genéticas, hay pruebas de estudios in vitro de que causa daño cromosómico en células de mamíferos. Esto sugiere que el paracetamol puede tener un efecto similar in vivo.

Cafeína:

No hay evidencias en animales de experimentación sobre la carcinogenicidad de la cafeína y la sustancia no es clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los seres humanos.

Ergotamina tartrato:

No se dispone de datos sobre el potencial carcinógeno de la ergotamina

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E-460)

Povidona (E-1201)

Almidón de maíz

Talco (E-553b)

Estearato de magnesio (E-470b)

Ácido tartárico (E-334)

Amarillo de quinoleína (E-104)

Recubrimiento:

Copovidona

Amarillo de quinoleína (E-104)

Amarillo anaranjado "S" (E-110)

Talco (E-553b)

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol 6000

Hidroxipropilcelulosa (E-464)

Cera carnauba (E-903)

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio/PVC-PVDC. Cada envase tiene 20 comprimidos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Desma Laboratorio Farmacéutico SL
Paseo de la Castellana 121, escalera derecha, 6ºB
28046 Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

39228

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO