1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN) - CAFEINA - DIHIDROERGOTAMINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antimigrañosos. Alcaloides del ergot. Dihidroergotamina, combinaciones.
Código ATC: N02CA51.

3.1. Farmacodinamia

El acetaminofén o paracetamol es un agente derivado de *p*-aminofenol con actividad analgésica y antipirética. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo de su acción analgésica, se cree que aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) mediante la inactivación de ciclooxigenasas y, en menor grado, estimulando la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas procedentes de la periferia a la médula espinal. Se ha sugerido también la inhibición de la síntesis o de la acción de sustancias que sensibilizan a los nociceptores a los estímulos mecánicos o químicos. La acción antipirética, por su parte, se postula que podría ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el centro termorregulador hipotalámico.

La cafeína es un alcaloide del grupo de las metilxantinas con propiedades estimulantes del SNC. Actúa por antagonismo competitivo de los receptores cerebrales de adenosina, disminuyendo con ello la influencia moduladora-inhibitoria de ésta a nivel central. Su ingestión produce una mejoría notable del estado de alerta, lucidez mental y coordinación psicomotora, a la vez que disminuye el sueño y la sensación de fatiga. Exhibe además un efecto anti-nociceptivo y constrictor de los vasos sanguíneos cerebrales que podría explicar el alivio del dolor observado en pacientes con cefaleas de tipo vascular.

La dihidroergotamina es un alcaloide semisintético derivado del ergot (cornezuelo del centeno) con actividad agonista de los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) tipo 1D (5-HT_{1D}), empleada comúnmente para el alivio de la cefalea asociada a la migraña.
Se cree que su efecto podría ser debido a la vasoconstricción producida por su interacción con los receptores 5-HT_{1D} localizados en los vasos sanguíneos intracraneales. Se postula también que, al activar dichos receptores en los terminales

nerviosos sensoriales del sistema trigeminal, inhibe la liberación de neuropéptidos proinflamatorios.
La dihidroergotamina, además, exhibe actividad oxitócica.

3.2. Farmacocinética

Acetaminofén

Absorción/Distribución

Luego de su administración oral, el acetaminofén se absorbe rápido y casi completamente en el tracto gastrointestinal, generando concentraciones séricas pico en 10 - 60 minutos y un efecto analgésico apreciable en 30 - 60 minutos que se hace máximo a los 60 - 90 minutos y persiste por 4 horas. Los alimentos no modifican su biodisponibilidad.
Se distribuye ampliamente en el organismo (excepto al tejido adiposo) y se une a proteínas plasmáticas en un 10 - 25%. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en pequeñas cantidades en la lecha materna.

Biotransformación/Eliminación

Se metaboliza en un 80 - 85% en el hígado mediante glucuronidación y (en menor grado) sulfatación, dando lugar a conjugados inactivos que se eliminan por la orina, junto a menos de un 9% de acetaminofén inalterado. Una pequeña fracción (< 4%) es oxidada vía citocromo P-450 y convertida en un producto intermedio (N-acetil-p-benzoquinoneimina) potencialmente hepatotóxico, el cual es rápidamente metabolizado mediante reacción con glutatión y transformado en derivados inactivos que se excretan también por vía renal. Sin embargo, en casos de sobredosificación o uso por tiempo prolongado, el acetaminofén podría agotar el glutatión disponible y, por ello, reducirse la capacidad de inactivación del metabolito hepatotóxico.
Su vida media de eliminación es de 1 - 3 horas y se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática.

Cafeína

Absorción/Distribución

Luego de su administración oral la cafeína se absorbe completamente (100%) en el tubo digestivo, generando concentraciones séricas pico en 50 - 75 minutos. Se une a proteínas plasmáticas en un 17 - 36% y se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales (Vd.: 0,55 - 1,06 L/kg), incluyendo SNC, leche materna y placenta.

Biotransformación/Eliminación

Se metaboliza en el hígado a través del citocromo P-450 (principalmente por CYP1A2) dando lugar a productos inactivos que se excretan, junto a menos de un 2% de cafeína inalterada, por vía renal. Su vida media de eliminación varía entre 3 y 7 horas.

Dihidroergotamina

Tras su administración oral, la dihidroergotamina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, pero sufre un metabolismo hepático de primer paso (vía CYP3A4) que reduce su biodisponibilidad a un 1%. Dicho efecto metabólico da lugar a un producto (8-hidroxi-dihidroergotamina) con actividad farmacológica similar a la de la molécula

original y cuyos niveles equivalen a un 5 - 7% de la dosis administrada. Se une a proteínas plasmáticas en un 93% y exhibe un volumen de distribución de 800 L. Además del metabolito 8-hidroxilado, se generan en el hígado otros productos, aunque carentes de importancia clínica. Se excreta mayoritariamente con las heces y menos de un 10% por la orina. Cuando se administra por vía parenteral (IV o IM) muestra una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 9 horas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Acetaminofén

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico con dosis no hepatotóxicas de acetaminofén mostraron resultados negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas. En los ensayos de reproducción no hubo evidencias de teratogénesis ni fetotoxicidad. Los efectos sobre la fertilidad no fueron evaluados.

Cafeína

En los estudios de carcinogenicidad la cafeína mostró resultados negativos. En los ensayos de mutagenicidad, sin embargo, incrementó la relación intercambio de cromátidas hermanas en células de ratón en metafase, potenció la genotoxicidad de diversos agentes mutagénicos y aumentó la formación de micronúcleos en ratones deficientes de folato.

En los estudios de reproducción produjo trastornos de la función reproductiva y teratogenicidad. En ratas machos expuestas a dosis equivalentes a 6 y 30 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) se evidenció, respectivamente, disminución de la capacidad reproductiva y degeneración de las células espermáticas. En ratas gestantes la administración oral durante 100 días de dosis equivalentes a 13 veces la DMRH provocó en la descendencia atrofia tímica y testicular e hipertrofia de glándulas salivales, hígado, corazón y riñones. Otro ensayo en ratones hembras con dosis 6 veces la DMRH reveló fisura palatina y exencefalía.

Dihidroergotamina

La dihidroergotamina fue clastogénica en los ensayos *in vitro* de anomalía cromosómica con células V79 de hámster chino y en linfocitos humanos cultivados, pero mostró resultados negativos en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón y resultó no mutagénica en los ensayos *in vitro* de células V79/HGPRT de hámster chino, de síntesis no programada de ADN en hepatocitos de rata y en el test de Ames.

No existe información disponible sobre su potencial carcinogénico.

En los estudios de toxicidad reproductiva la administración IV e intranasal de dihidroergotamina a roedores durante la gestación no produjo teratogenicidad, pero causó disminución del peso fetal y retardos en la osificación. Los efectos sobre la fertilidad no fueron evaluados.

4. INDICACIONES

Tratamiento sintomático del dolor de cabeza asociado a la migraña.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos y niños mayores de 12 años

Acetaminofén 450 mg - cafeína 40 mg - dihidroergotamina 1 mg

1 o 2 tableta(s) (*) al comenzar el dolor de cabeza. Si el dolor persiste luego de 20 - 30 minutos, tomar 1 tableta (*) adicional y continuar después con 1 tableta (*) cada 6 horas, según necesidad.

(*) La unidad posológica también podría ser gragea o comprimido (con o sin recubrimiento). Colocar en el texto la que corresponda, según el producto.

5.2. Dosis máxima

6 unidades posológicas en 24 horas.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada la dosis máxima de acetaminofén no debe exceder de 2 g/día (4 unidades posológicas/día). El tiempo entre dosis será cada 8 horas. En insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosificación. Se recomienda usar con precaución; ya que este grupo etario 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.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con una cantidad suficiente de agua.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100, <1/10)

- Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)
- Raras (≥1/10.000, <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Relacionadas con acetaminofén

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, neutropenia, leucopenia, anemia hemolítica, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico
Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos vasculares
Raras: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Raras: Broncoespasmo (en sujetos asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico).

Trastornos hepatobiliares
Raras: Elevación de transaminasas.
Muy raras: Falla hepática aguda, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy raras: Erupción, urticaria, prurito, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos renales y urinarios
Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), nefropatía (con dosis elevadas y/o tratamientos prolongados).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Raras: Malestar general.

Relacionadas con cafeína

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuencia no conocida: Hiperglucemia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos
Frecuencia no conocida: Insomnio, agitación, nerviosismo, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuencia no conocida: Cefalea.

Trastornos cardiacos
Frecuencia no conocida: Taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuencia no conocida: Edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales
Frecuencia no conocida: Náuseas, vómitos, gastritis, hemorragia gastrointestinal.

Relacionadas con dihidroergotamina

Reportadas con porcentajes de incidencia y severidad variables.

Trastornos psiquiátricos
Somnolencia, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso
Cefalea, mareos, parestesias.

Trastornos cardiacos
Taquicardia ventricular, fibrilación, dolor anginoso, vasoespasmo coronario, isquemia, infarto de miocardio, fibrosis valvular.

Trastornos vasculares
Hipertensión, vasoespasmo periférico, accidente cerebrovascular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Disnea, fibrosis pleural.

Trastornos gastrointestinales
Náuseas, vómitos, diarrea, fibrosis retroperitoneal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Erupción, rubor, sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Debilidad muscular, espasmos musculares, dolor muscular, calambres.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: https://inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Interacciones con acetaminofén

El consumo crónico o excesivo de bebidas alcohólicas incrementa el riesgo de hepatotoxicidad del acetaminofén.

Se ha descrito que anticonvulsivantes como la fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina, debido a su efecto inductor de las enzimas microsomales hepáticas, podrían incrementar la conversión del acetaminofén en su metabolito hepatotóxico.

El uso combinado de isoniazida y acetaminofén en dosis elevadas aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. Se desconoce el mecanismo.

Existe evidencia clínica no concluyente que sugiere una potenciación de la actividad anticoagulante de la warfarina por el uso concomitante de acetaminofén en dosis elevadas. Se cree que podría ser debido a un efecto inhibidor del metabolismo de la warfarina provocado por el acetaminofén.

La metoclopramida y la domperidona podrían acelerar la velocidad de absorción del acetaminofén. La colestiramina podría disminuirla.

Interacciones con cafeína

La cafeína puede antagonizar el efecto hipnótico y anticonvulsivo del fenobarbital.

La mexiletina puede reducir la depuración renal de cafeína hasta en un 50% e incrementar con ello la posibilidad de sus efectos adversos.

La combinación de cafeína y medicamentos con actividad inhibidora de la enzima monoaminooxidasa puede dar lugar a taquicardia e hipertensión.

La cafeína puede incrementar el efecto inotrópico cardíaco de los agonistas beta-adrenérgicos.

Su coadministración con agentes simpatomiméticos o con levotiroxina puede provocar taquicardia.

El café, el té, las bebidas carbonatadas de cola y los medicamentos con propiedades estimulantes del SNC en combinación con cafeína puede conducir, por efecto sinérgico, a una excesiva estimulación central.

Interacciones con dihidroergotamina

Los inhibidores de CYP3A4 (como antimicóticos azoles, algunos antibióticos macrólidos, antirretrovirales inhibidores de la proteasa del VIH y el jugo de toronja) podrían disminuir el metabolismo de la dihidroergotamina y, como resultado,

incrementar sus niveles séricos y la posibilidad de vasoespasmo con el consecuente riesgo de isquemia cerebral y/o periférica.
La coadministración de dihidroergotamina con vasoconstrictores (centrales o periféricos) podría conducir a incrementos de la presión arterial por efecto sinérgico.
El uso de dihidroergotamina con fármacos con actividad serotoninérgica, (como: antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, inhibidores de monoaminooxidasa, bromocriptina, levodopa, litio, triptanos, buspirona, pentazocina, dextrometorfano, meperidina, tramadol, fentanilo, linezolid y la hierba de San Juan, entre otros), podría conducir al desarrollo de un síndrome serotoninérgico (debilidad, hiperreflexia, incoordinación motora, movimientos involuntarios, ansiedad, intranquilidad, confusión e hiperactividad autonómica).
Su uso concomitante con agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_1 (como el sumatriptán) podría causar un efecto vasoconstrictor aditivo.
La nicotina podría provocar vasoconstricción y predisponer a un incremento de la respuesta isquémica de la dihidroergotamina.
Se ha sugerido que bloqueantes beta-adrenérgicos (como el propranolol) podrían potenciar la actividad vasoconstrictora de la dihidroergotamina.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Debido a su contenido en **acetaminofén**, este producto puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:
Analitos en sangre
Aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.
Analitos en orina
Pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.
Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: En las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, acetaminofén puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.
Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: Acetaminofén, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con acetaminofén al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

La **cafeína** puede elevar los valores urinarios de ácido 5-hidroxiindolacético, catecolaminas y ácido vanilmandélico, así como de catecolaminas. Este hecho puede

generar resultados fasos positivos en las pruebas de diagnóstico de feocromocitoma o neuroblastoma.
La cafeína puede alterar los resultados de las pruebas de esfuerzo miocárdico que emplean dipiridamol, por lo que se recomienda interrumpir la ingesta de cafeína 24 horas antes de la prueba.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Sí los síntomas persisten por más de 2 a 3 días con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte al médico.

Por su contenido de acetaminofén, la administración de este producto en dosis mayores a las recomendadas o por tiempo prolongado (más de 48 horas) puede ocasionar graves lesiones hepáticas y renales.

Durante tratamientos con acetaminofén se han descrito casos graves y ocasionalmente fatales de toxicidad hepática asociados al uso de dosis elevadas o por tiempo prolongado. Aunque la incidencia es mayor cuando se administran dosis superiores a 4 g/día, se han documentado casos con dosis inferiores. La preexistencia de disfunción hepática y el uso crónico de alcohol incrementan el riesgo.

Debe evitar el uso simultáneo de este producto con otros medicamentos que contengan acetaminofén (paracetamol).

En caso de insuficiencia hepática y alcoholismo crónico no se excederá de 2 g en un día y el tiempo entre dosis será de cada 8 horas.

Debido al riesgo de complicaciones cardiovasculares graves asociadas al uso de la dihidroergotamina en presencia de una enfermedad arterial coronaria (EAC) no diagnosticada, previo al inicio del tratamiento se debe descartar la preexistencia de dicha condición en pacientes con factores de riesgo (hipertensión, hipercolesterolemia, dieta inadecuada, sobrepeso u obesidad, diabetes mellitus, postmenopausia, edad superior a 40 años en hombres, sedentarismo, tabaquismo e historia familiar de EAC). En caso de confirmarse la EAC, el uso del producto está contraindicado.

El uso de dihidroergotamina en dosis elevadas o por tiempo prolongado puede conducir a vasoespasmo y consecuente isquemia vascular periférica, con riesgo de gangrena. Por ello, si durante el tratamiento se presentan síntomas de isquemia periférica (dolor, frío, entumecimiento u hormigueo de las extremidades) se debe suspender de inmediato el uso del producto. Los pacientes deben ser advertidos al respecto.

En pacientes con arritmias cardíacas, hiperfunción tiroidea y síndromes ansiosos, el uso excesivo o prolongado de cafeína puede agravar la condición.

No beber alcohol porque agrava la cefalea; no fumar porque la nicotina es un potente vasoconstrictor.

Exposiciones prolongadas al frío pueden incrementar la vasoconstricción.

Debido las múltiples interacciones de los constituyentes del producto, se recomienda consultar fuentes especializadas antes de asociarlo con otros medicamentos. Así mismo, se debe aconsejar a los pacientes no usar por cuenta propia ningún otro medicamento o producto natural durante el tratamiento sin la autorización del médico. Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal leve a moderada y en pacientes de edad avanzada que, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar afecciones cardiovasculares, renales y/o hepáticas que podrían complicar el tratamiento e incrementar los riesgos.
La eficacia y seguridad del producto en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia experimental de fetotoxicidad asociada a la cafeína y se ha demostrado que los alcaloides del ergot (incluida la dihidroergotamina) tienen actividad oxitócica, se debe evitar el empleo del producto durante el embarazo.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se ha descrito que los alcaloides del ergot se excretan en la leche materna, inhiben la prolactina y podrían producir ergotismo en el lactante (vómitos, diarrea, pulso débil, presión arterial inestable y convulsiones), a lo cual se suma la estimulación del SNC causada por la excreción de la cafeína. Por ello, se debe evitar el empleo del producto durante la lactancia.
En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de este medicamento en la fertilidad de los pacientes (hombre o mujer).

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este producto puede causar mareo y/o somnolencia, se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los constituyentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática y/o renal grave.
Enfermedad arterial coronaria.
Enfermedad vascular periférica.
Hipertensión no controlada.
Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sintomatología por sobredosis de acetaminofén incluye confusión, excitabilidad, inquietud, nerviosismo, irritabilidad, mareo, vómitos, pérdida del apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática.
En los niños, estados de sopor, o alteraciones en la forma de andar.
Es especialmente importante la identificación precoz de la sobredosificación por acetaminofén, debido a la gravedad del cuadro, así como, a la existencia de un posible tratamiento.
Si se ha ingerido una sobredosis de acetaminofén debe tratarse rápidamente al paciente en un centro hospitalario, aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque estos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La sobredosis de acetaminofén se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

FASE I (12 - 24 horas): Náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia.
FASE II (24 - 48 horas): Mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina.
FASE III (72 - 96 horas): Pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST.
FASE IV (7 - 8 días): Recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20 - 25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48 - 72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de acetaminofén sérico a las 4 horas de la ingestión.
En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Concentraciones plasmáticas de acetaminofén superiores a 300 µg/mL, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando las concentraciones plasmáticas de acetaminofén a las 4 horas son inferiores a 120 µg/mL o menores de 30 µg/mL a las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día puede dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

Con cafeína se han descrito manifestaciones gastrointestinales, cardíacas y sobre SNC que incluyen: nauseas, vómito, dolor abdominal, taquicardia, arritmias cardíacas, insomnio, nerviosismo, agitación psicomotora, temblor y convulsiones.

Con la dihidroergotamina podrían presentarse: mareos, náuseas, vómito, dolor abdominal, alteraciones de la presión arterial, isquemia periférica y, en casos graves, convulsiones.

10.2. Tratamiento

En casos de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte.

En todos los casos de sobredosis de acetaminofén, se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión. Existe un antídoto específico para la toxicidad producida por acetaminofén: la N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/Kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 mL/Kg de solución acuosa al 20%; pH 6,5), administrados por vía intravenosa (IV). durante un período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

Adultos

Dosis de ataque:

150 mg/Kg (equivalentes a 0,75 mL/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), lentamente por vía IV o diluidos en 200 mL de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.

Dosis mantenimiento:

Inicialmente se administrarán 50 mg/Kg (equivalentes a 0,25 mL/Kg de solución acuosa al 20 % de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 mL de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.

Posteriormente, se administrarán 100 mg/Kg (equivalentes a 0,50 mL/Kg de solución acuosa al 20 % de N-acetilcisteína; pH: 6,5) en 1000 mL de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

Niños

El volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar.

La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.

La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de acetaminofén inferiores a 200 µg/mL.

Efectos adversos de la N-acetilcisteína por vía IV: Excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión.

Por vía oral, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

Dosis inicial: 140 mg/Kg de peso corporal en una sola toma.
17 dosis de 70 mg/Kg de peso corporal, una cada 4 horas.

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, jugo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido con agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.
INDICACIONES: Tratamiento sintomático del dolor de cabeza asociado a la migraña.
POSOLOGÍA (Dosis recomendada):
Adultos: 1 o 2 tabletas* al comenzar el dolor de cabeza. Si el dolor persiste luego de 20 - 30 minutos, tomar 1 tableta* adicional y continuar después con 1 tableta* cada 6 horas, según necesidad.
Dosis máxima: 6 tabletas en 24 horas.
ADVERTENCIAS:
Es aconsejable que el uso de este producto por primera vez, al igual que el tiempo de duración de la terapia, se haga por recomendación de un médico.
En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.
Este producto puede causar intranquilidad, irritabilidad y dificultad para dormir.
El uso repetido o prolongado de este producto puede ocasionar lesiones hepáticas, renales y cardiovasculares graves.

Durante el uso de este producto reduzca el consumo de café o té, no ingiera bebidas alcohólicas y no tome otros medicamentos por cuenta propia sin consultar antes al médico.
No administrar a menores de 12 años.
No exceda la dosis recomendada.
Manténgase fuera del alcance de los niños.
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.
CONTRAINDICACIONES:
Alergia a los componentes de la fórmula.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

SIN PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

(*) La unidad posológica también podría ser gragea o comprimido (con o sin recubrimiento). Colocar en el texto la que corresponda, según el producto.

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Diciembre de 2022