

**FICHA TÉCNICA o RESUMEN DE LAS
CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TONOPAN 0,5 mg / 40 mg / 175 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: 0,5 mg de dihidroergotamina mesilato, 40 mg de cafeína anhidra y 175 mg de propifenazona.

Excipientes: 75 microgramos de Aceite de cacahuete hidrogenado y 28,4 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Comprimido redondo de color verde pálido y sin marcas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la migraña aguda.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y niños mayores de 12 años:

Se recomienda una dosis inicial de dos comprimidos recubiertos de Tonopan. Si no se obtiene mejoría pasada media hora, podrá administrarse dos comprimidos recubiertos más, o bien continuar con un comprimido recubierto cada media hora, hasta un máximo de 6 al día.

Los comprimidos recubiertos se deben ingerir enteros con un poco de líquido. Si se administra con bebidas calientes el efecto del comprimido recubierto se manifiesta con mayor rapidez.

Uso en niños:

No utilizar en niños menores de 12 años.

Uso en personas de edad avanzada (mayores de 65 años):

Se recomienda reducir la dosis en personas de edad avanzada (ver sección 4.4.)

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los alcaloides del cornezuelo del centeno, cafeína, propifenazona, al cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Condiciones que predispongan a reacciones vasoespásticas: cardiopatía isquémica (en particular angina de pecho, inestable o vasoespástica), estado de sepsis, shock, hipertensión mal controlada, hipotensión, infarto de miocardio, enfermedad vascular ocluyente, fallo vascular periférico, enfermedad de Raynaud y crisis isquémicas pasajeras.
- Arteritis temporal.

- Migraña hemipléjica o basilar.
- Insuficiencia hepática y renal graves.
- Tratamiento concomitante con agentes vasoconstrictores (incluyendo alcaloides del cornezuelo del centeno, sumatriptán, y otros agonistas del receptor 5HT₁) (ver sección 4.5).
- Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. antibióticos macrólidos, inhibidores de la proteasa HIV o de la transcriptasa inversa, antifúngicos azólicos), antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la recaptación de la serotonina, corticosteroides y anticoagulantes (ver sección 4.5).
- Trombocitopenia, agranulocitosis y leucopenia. La propifenazona, puede disminuir los leucocitos y las plaquetas. Debe evitarse el uso de Tonopan en pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (síntoma: anemia hemolítica).
- Porfiria.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas, anafilácticas o choque anafiláctico no deben tomar este medicamento ya que la propifenazona puede provocar tales reacciones.
- Este medicamento contiene aceite de cacahuete. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Se recomienda evitar su utilización durante la fase de aura migrañosa y en la migraña con aura prolongada.
- Debe evitarse el uso continuado de Tonopan o su uso a dosis superiores a las recomendadas, ya que puede producir vasoespasmo.
- Se controlará adecuadamente a los pacientes con antecedentes de cambios fibróticos inducidos por fármacos, en particular fibrosis del retroperitoneo y de la pleura. Raramente se han descrito cambios fibróticos en las válvulas cardíacas.
- Los derivados de la fenazona pueden alterar el hemograma en pacientes hipersensibles. Por lo tanto, se informará a los pacientes para que consulten a su médico en caso de experimentar rash cutáneo, fatiga importante, dolor de garganta o úlceras de la boca. El tratamiento se deberá interrumpir y se deberán realizar estudios hematológicos.
- Se deberá controlar también el hemograma en el caso de que se utilice Tonopan durante períodos prolongados.
- Se han observado casos aislados de reacciones alérgicas en forma de estado de shock severos asociados con disnea, ocasionalmente con peligro de muerte. Por tanto, se recomienda precaución en pacientes con asma bronquial o rinitis alérgica estacional.
- Si aparecen síntomas de isquemia periférica se interrumpirá el tratamiento inmediatamente (ver sección 4.8).
- El uso prolongado de cualquier tipo de analgésicos para el tratamiento de 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.
- Insuficiencia respiratoria (p.ej. asma bronquial o bronquitis crónica).
- Se requiere precaución en caso de intolerancia a los analgésicos (inicio de asma, rinitis, reacciones cutáneas) y en caso de úlcera y hemorragia gastrointestinal.

- Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.
- Por el contenido de dihidroergotamina se recomienda precaución en pacientes geriátricos, 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 también es mayor en estos pacientes.
- La administración de ergotamina tartrato puede hacer que la neuropatía óptica bilateral isquémica evolucione a ergotismo agudo, que se manifiesta por una disminución de la agudeza visual y visión borrosa.
- El uso prolongado de este medicamento puede causar dependencia y conducir al abuso.

Insuficiencia renal o hepática

En caso de insuficiencia renal y hepática leve o moderada, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con colestasis que deben ser monitorizados.

Antidiabéticos orales

El uso concomitante de AINEs y antidiabéticos orales tales como dipizida, tolbutamida, puede incrementar el efecto hipoglucémico. Por consiguiente, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de los antidiabéticos orales.

Información sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia alimentaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene aceite de cacahuete (ver sección 4.3). El aceite de cacahuete refinado puede contener proteínas de cacahuete. En la Farmacopea Europea (Ph. Eur) no se incluye un ensayo para proteínas residuales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones anticipadas que resultan en contraindicación

Interacciones relacionadas con propifenazona (AINEs)

- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRS): existe un riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal cuando se administra concomitantemente con aspirina e imipramina (IRS).
- Corticosteroides: el uso con corticosteroides como prednisona y prednisolona puede aumentar el riesgo de ulceración y hemorragia gastrointestinal.
- Anticoagulantes: el uso concomitante con AINEs, incluida la propifenazona, puede potenciar los efectos de los anticoagulantes como la warfarina.

Interacciones relacionadas con dihidroergotamina

- Inhibidores potentes de CYP3A: se evitará el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A(CYP3A) como antibióticos macrólidos (p.ej. troleandomicina, eritromicina, claritromicina), inhibidores de la proteasa VIH o de la transcriptasa inversa (p.ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina) o antifúngicos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol) y Tonopan (ver sección 4.3) ya que puede provocar un aumento de la exposición a dihidroergotamina y de la toxicidad debida al cornezuelo (vasoespasmos e isquemia de las extremidades y otros tejidos). Dihidroergotamina ha demostrado ser también inhibidor de CYP 3A. No se conocen interacciones farmacocinéticas que impliquen otros isoenzimas del citocromo P450.

Vasoconstrictores

Se evitará el uso concomitante de agentes vasoconstrictores inclusive preparados que contienen alcaloides del cornezuelo del centeno, sumatriptán, y otros agonistas del

receptor 5HT₁, nicotina (p.ej. fumar en exceso) y simpaticomiméticos ya que puede aumentar el riesgo de vasoconstricción (ver sección 4.3).

Interacciones anticipadas que desaconsejan el uso concomitante

Interacciones relacionadas con propifenazona (AINEs)

- **Glucósidos cardiotónicos:** el uso concomitante de AINEs, tales como la propifenazona, y glucósidos cardiotónicos puede potenciar el fallo cardíaco, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de glucósidos en sangre.
- **Tacrolimus:** el uso concomitante de un AINE como propifenazona y tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.
- **Zidovudina:** el uso concomitante de un AINE como propifenazona y zidovudina puede incrementar el riesgo de toxicidad hematológica.
- **Ciclosporina:** el uso concomitante de un AINE como propifenazona y ciclosporina puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.
- **Anticonvulsivos:** el uso concomitante de un AINE como propifenazona y medicamentos anticonvulsivos puede conllevar un aumento de niveles de fenitoína en el estado estacionario.
- **Antidiabéticos orales:** el uso concomitante de un AINE como propifenazona y antidiabéticos orales, tales como glipizida y tolbutamida, puede potenciar el efecto hipoglucemiante. Las concentraciones plasmáticas de los antidiabéticos orales deben monitorizarse (ver sección 4.4).

Interacciones relacionadas con cafeína

- El uso concomitante con fluoroquinolonas, mexiletina, fluvoxamina y contraceptivos orales puede aumentar la exposición plasmática de la cafeína.
- **Simpaticomiméticos:** las interacciones de los simpaticomiméticos y cafeína pueden producir un incremento de la presión sanguínea.
- **Inductores/inhibidores del CYP1A2:** la cafeína se metaboliza extensivamente a través del CYP1A2 por lo que los fármacos que puedan potenciar o reducir su actividad enzimática pueden modular el aclaramiento metabólico de cafeína.

Interacciones anticipadas a considerar

Interacciones relacionadas con propifenazona (AINEs)

- **Antihipertensivos:** el uso concomitante de un AINE como propifenazona y antihipertensivos puede reducir el efecto antihipertensor.
- **Litio:** el uso concomitante de un AINE como propifenazona y litio puede disminuir la eliminación de litio.
- **Metotrexato:** el uso concomitante de un AINE como propifenazona y metotrexato puede disminuir la eliminación de metotrexato.
- **Alcohol:** el alcohol potencia el daño gastrointestinal cuando se toma simultáneamente con un AINE.
- **Inductores enzimáticos:** los inductores enzimáticos tales como fenobarbital y rifampicina pueden inducir los enzimas metabólicos y disminuir por lo tanto, los niveles plasmáticos de AINEs.
- **Diuréticos:** el uso concomitante de un AINE como propifenazona y diuréticos puede reducir el efecto diurético, a la vez que, los diuréticos pueden potenciar la nefrotoxicidad del AINE.
- **Antibióticos quinolonas:** el uso concomitante de un AINE como propifenazona y quinolonas puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Interacciones relacionadas con dihidroergotamina

- **Inhibidores débiles o moderados de CYP3A4:** los inhibidores débiles o moderados de CYP3A4 tales como cimetidina, clotrimazol, fluconazol, zumo de pomelo,

quinupristina/dalfopristina y zileuton pueden aumentar la exposición a ergotamina por lo que debe vigilarse su uso concomitante.

- Inductores CYP3A4: el uso concomitante de medicamentos inductores de CYP3A4 (p.ej.: nevirapina, rifampicina) puede reducir el efecto farmacológico de la ergotamina.

Interacciones observadas a considerar

Interacciones relacionadas con dihidroergotamina

- Trinitrato de glicerilo: cuando se administra junto con trinitrato de glicerilo, se produce un aumento de la exposición de dihidroergotamina debido a la reducción del efecto del primer paso.
- Inhibidores de la recaptación de serotonina: el uso concomitante de inhibidores de la recaptación de serotonina (p.ej. amitriptilina), incluidos los inhibidores selectivos (p.ej. sertralina), puede desencadenar un síndrome serotoninérgico por lo que debe administrarse con precaución (ver sección 4.4).
- Betabloqueantes: se han notificado algunos casos de reacciones vasoespásticas en pacientes tratados con preparados a base de ergotamina y propanolol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Tonopan está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3) ya que la dihidroergotamina tiene efectos oxitócicos y vasoconstrictores sobre la placenta y el cordón umbilical.

Las mujeres que piensen quedar embarazadas no deben tomar Tonopan. En caso de embarazo mientras se está tomando el medicamento, debe discontinuarse el tratamiento de forma inmediata.

Lactancia

La ergotamina, derivado de la dihidroergotamina, se excreta por la leche materna y puede causar vómitos, diarrea, pulso débil y presión sanguínea inestable en recién nacidos. La cafeína y propifenazona también se excretan por la leche. Por lo tanto, Tonopan está contraindicado en madres lactantes.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con propifenazona en animales.

La dihidroergotamina a dosis orales de hasta 30mg/kg/día en ratas no presenta efectos adversos en fertilidad.

Varios estudios indican que la cafeína en ratas y ratones no presenta efectos adversos en fertilidad.

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

En la Tabla 1 se presenta una lista de las reacciones adversas clasificadas utilizando el siguiente criterio: 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 ($< 1/10.000$); notificaciones aisladas; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: Hipertensión

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: Taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, angina de pecho, angina inestable.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Erupción
Frecuencia no conocida: Urticaria

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Hipersensibilidad (rash cutáneo, edema de la cara urticaria, disnea)
Frecuencia no conocida: Shock anafiláctico, reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Parestesia
Frecuencia no conocida: Mareo, cefalea,

Trastornos gastrointestinales

Raras: Náuseas
Frecuencia no conocida: Vómitos, dolor abdominal, diarrea

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

Frecuencia no conocida: Agregación plaquetaria anormal, trombocitopenia y agranulocitosis

Trastornos respiratorios

Frecuencia no conocida: Disnea

Trastornos vasculares

Raras: Insuficiencia vascular periférica
Frecuencia no conocida: Espasmos vasculares, ergotismo, isquemia periférica, gangrena

Estos efectos adversos se han observado con otros medicamentos de Novartis que contienen dihidroergotamina:

Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, dolor de cabeza inducido por el medicamento
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio, isquemia de miocardio, fibrosis endocárdica
Trastornos vasculares:	Hipertensión
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares, debilidad muscular
Trastornos gastrointestinales	Fibrosis retroperitoneal
Trastornos respiratorios, torácicos y Mediastínicos	Fibrosis pleural

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 en www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La administración de dosis extremadamente altas de dihidroergotamina puede inducir la aparición de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, cefalea, taquicardia, vértigo, signos y síntomas periféricos de vasoespasmo (p.ej. entumecimiento, hormigueo y dolor en las extremidades), coma.

Sobredosis considerable de propifenazona o cafeína puede conllevar a la aparición de estupor, trastornos de la visión, convulsiones, hipersensibilidad y arritmia cardíaca.

Tratamiento: En caso de ingestión de fármaco se recomienda la administración de carbón activado. Si la ingesta es muy reciente puede considerarse el lavado gástrico. El tratamiento debe ser sintomático, bajo estrecho control del sistema cardiovascular y respiratorio.

En el caso de reacciones vasoespásticas severas, se recomienda la administración i.v. de un vasodilatador periférico como nitroprusiato, fentolamina o dihidralazina, aplicación local de calor en la zona afectada y cuidados para prevenir daño tisular. En el caso de constricción coronaria, deberá iniciarse un tratamiento apropiado como nitroglicerina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados antimigrañosos, código ATC: N02C A51

Mecanismo de acción

Dihidroergotamina

La dihidroergotamina muestra afinidad moderada a alta, por varios subtipos de receptores de la serotonina. Particularmente, muestra potente actividad agonista por el receptor 5-HT_{1D}, mediante el cual se cree que realiza su eficacia antimigrañosa. Este efecto agonista produce una reducción en la función neuronal 5-HT y por tanto influye sobre elementos de la vasculatura craneal y/o previene la inflamación neurogénica y la estimulación de los nociceptores. En comparación con la ergotamina, *in vitro*, la dihidroergotamina es más potente con respecto a las acciones de bloqueo del α -adrenoceptor y menos potente en su producción de vasoconstricción sistémica la cual está mediada por el receptor 5-HT_{2A}.

Propifenazona

La propifenazona es un potente analgésico y antipirético que pertenece al grupo de las pirazolonas. El inicio de la acción analgésica se produce unos 30 minutos después de la administración oral. Actúa disminuyendo la generación del impulso del dolor en los receptores periféricos a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. La acción antipirética se debe a la disminución de la producción de prostaglandina E2 y la disminución de la estimulación de centro termorregulador del hipotálamo anterior.

Cafeína

La cafeína es una antagonista no selectivo de los receptores de de la adenosina A1 y A2. Se cree que el efecto farmacológico de la cafeína se debe al antagonismo de la actividad de la adenosina a nivel de los receptores de superficie de la célula. La actividad analgésica de la cafeína se dice que consiste en el bloqueo de las acciones de la adenosina sobre los pronociceptores periféricos y la actividad de las vías noradrenérgicas que constituye un sistema de supresión del dolor endógeno.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Propifenazona

Absorción

Tras la administración oral de 220 y 440 mg de propifenazona, las concentraciones plasmáticas en voluntarios sanos fueron de 1,5 a 3,5 µg/ml y de 3,5 a 12,5 µg/ml, respectivamente. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1-3 horas.

Distribución

Penetra con facilidad en el sistema nervioso central y alcanza concentraciones elevadas en todo el cuerpo. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 10 % y el volumen de distribución 2,1 l/kg después de la administración oral de 220 mg de propifenazona.

Metabolismo

Basado en el metabolismo *in vitro*, la propifenazona se metaboliza a través de CYP1A2, 2C9, 2C19 y 3A4. El metabolito principal es el 3-hidroximetilpropifenazona. También puede ocurrir la desmetilación para formar el derivado enol-glucurónido de N-(2)-desmetilpropifenazona.

Eliminación

La semivida de eliminación es de 2,1-2,7 horas. Se excreta principalmente en forma de enolglucurónido de N-(2)-desmetilpropifenazona y metabolitos en orina. Aproximadamente un 0,6% del principio activo inalterado se excreta por la orina. La propifenazona puede excretarse por la saliva tras la administración oral.

Dihidroergotamina

Absorción

Tras una administración oral de dihidroergotamina, se absorbe sobre un 30%. La absorción es rápida (semivida de 10-20 minutos) y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan tras 1 hora. La dihidroergotamina experimenta un alto efecto de primer paso (97%) en el hígado. La biodisponibilidad de la sustancia inalterada es del 1%. Sin embargo, la cantidad del 8-hidroxi metabolito, producido tras la administración oral de dihidroergotamina equivale a un 5-7 % de la dosis administrada y posee la misma actividad que el fármaco inalterado. La biodisponibilidad del fármaco inalterado es por lo tanto de un 6-8%.

Distribución

La dihidroergotamina se une en un 93% a las proteínas plasmáticas. Su volumen de distribución aparente es de 15-30 l/kg.

Metabolismo

Al igual que otros alcaloides del cornezuelo, la dihidroergotamina es un sustrato del sistema enzimático CYP3A4. El principal metabolito activo es el 8-hidroxi-dihidroergotamina.

Eliminación

El aclaramiento es de 2 l/min. La eliminación es bifásica, con una fase alfa de 1,5 horas y una fase beta de 15 horas. La ruta mayor de excreción es mediante la bilis por las heces. La excreción urinaria del fármaco inalterado y de los metabolitos equivale a 3 %.

Cafeína

Absorción

La absorción de la cafeína es rápida y prácticamente completa del tracto gastrointestinal. La concentración plasmática máxima se obtiene de 15 a 120 minutos.

Distribución

La unión a proteínas es de aproximadamente 35%. La cafeína se distribuye de forma relativamente uniforme en todos los tejidos, incluido el fluido cerebroespinal, la leche materna, saliva y semen. El volumen de distribución es aproximadamente de 0,7 l/kg. La cafeína atraviesa la placenta.

Metabolismo

La cafeína se convierte en paraxantina en elevada proporción por mediación del CYP1A2. La paraxantina se transforma en derivados del ácido úrico y uracilo por desmetilación e hidroxilación.

Eliminación

Los metabolitos se excretan principalmente por la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 3,5 horas. El aclaramiento de la cafeína aumenta al fumar.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La actividad del sistema enzimático CYP, como CYP1A2, 2C9 y 2C19 se reduce en pacientes con insuficiencia renal grave por lo que los aclaramientos de propifenazona y cafeína pueden verse reducidos y consecuentemente se puede prolongar el tiempo de permanencia de los fármacos y potenciarse su actividad analgésica.

Además, los AINEs pueden inhibir las prostaglandinas renales y provocar un desequilibrio de fluidos.

Insuficiencia hepática

La actividad metabólica enzimática está reducida en la insuficiencia hepática grave. Los pacientes con cirrosis hepática son más sensibles a los efectos adversos centrales de los analgésicos opiáceos y a los efectos adversos renales de los AINEs. Del mismo modo, la glucorinidación resulta alterada en caso de cirrosis leve o moderada en un grado menor

que las reacciones mediadas por CYP450 pero puede resultar sustancialmente alterada en pacientes con cirrosis avanzada (ver sección 4.4).

El metabolismo reducido de propifenazona, dihidroergotamina y cafeína puede disminuir el aclaramiento de estos fármacos en la insuficiencia hepática grave y por lo tanto prolongar la actividad analgésica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad

Tras la administración de dosis de dihidroergotamina quince veces superiores a las dosis diarias máximas en humanos, el único signo de organotoxicidad observado en animales de experimentación fue necrosis del margen externo del oído, zona extremadamente sensible para los fármacos vasoactivos. No se observó ninguna otra lesión en ratas y perros tratados con dihidroergotamina por vía oral durante 26 semanas.

Tras administrar 340 mg/kg de propifenazona durante 16 semanas a ratas Wistar hembra, se observaron alteraciones dosis-tiempo dependientes: aumento de los hepatocitos, degeneración grasa y cambios reactivos inflamatorios junto con necrosis celular, infiltrados celulares redondos en la zona periportal, y activación de las células de Kupfer. De los diferentes derivados pirazolónicos ensayados (aminofenazona, fenazona, propifenazona) esta sustancia es la que dio lugar a alteraciones menos pronunciadas.

Mutagénesis

Numerosos estudios de genotoxicidad indican que la cafeína y la propifenazona no presentan potencial genotóxico a exposiciones significativas para el hombre. La dihidroergotamina muestra potencial clastogénico en dos estudios *in vitro* de aberración cromosómica. Los modelos *in vivo* no indican actividad mutagénica de la dihidroergotamina, por lo que se considera que no tiene potencial genotóxico.

Carcinogénesis

El potencial carcinogénico de propifenazona no ha sido suficientemente investigado. En los estudios de toxicidad disponibles no se observa evidencia de potencial carcinogénico. Los estudios de carcinogenicidad en ratas a las que se administran dosis de 0,08, 0,24 y 0,8 mg/día de dihidroergotamina por vía intranasal y en ratones a los que se administran dosis de 0,5, 1,5 y 5 mg/kg/día por vía subcutánea no revelan actividad carcinogénica. Se observa una mayor incidencia de fibrosarcomas en el punto de inyección en el estudio en ratones (a la dosis de 5 mg/kg/día) que se considera asociada al modo de administración (subcutánea) aunque no tiene relevancia para el uso intermitente por vía oral en el hombre. Existe evidencia limitada de carcinogenicidad de la cafeína en animales de experimentación.

Toxicidad en la reproducción

En un estudio en ratas preñadas la combinación de propifenazona/cafeína produjo retraso del crecimiento intrauterino a dosis orales significativas para el hombre.

La dihidroergotamina por vía oral a dosis de hasta 30 mg/kg/día no resulta teratogénica en ratas y conejos, sin embargo se observa un incremento de la mortalidad prenatal y una disminución del peso fetal en ratas a la dosis de 30mg/kg/día. La administración oral de 5 mg/kg/día a monos no revela actividad teratogénica.

Tras la administración intravenosa e intranasal de la dihidroergotamina, se observa toxicidad durante el desarrollo (disminución del peso fetal y retraso en la osificación) en animales de experimentación. Esta observación se atribuye a la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentar consecuencia de la vasoconstricción prolongada de los vasos del útero y/o del tono miométrial aumentado inducidos por dihidroergotamina.

La cafeína es teratogénica y produce efectos en la reproducción a dosis altas en animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Aceite de cacahuete hidrogenado
Ácido esteárico
Sílice coloidal anhidra
Alcohol cetílico
Carboximetilalmidón sódico de patata
Celulosa microcristalina
Dióxido de titanio
Hidroxipropilcelulosa
Pigmento carmín de índigo (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Palminato de cetilo
Macrogol 6000
Povidona
Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Sin instrucciones especiales

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster aluminio/PVC.

Cada blíster contiene 10 comprimidos recubiertos. Envase con 20 comprimidos recubiertos.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Sin instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mizar Farmacéutica, SL.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013-Barcelona.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

51.578

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

17.09.73 / 30.09.2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2014