

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DOLALIVIO ANTIMIGRAÑA 250 mg + 250 mg + 65 mg tableta recubierta

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Tableta recubierta contiene:

Paracetamol..... 250mg

Ácido acetilsalicílico.....250mg

Cafeína.....65mg

Excipientes c.s.p

Lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Tableta recubierta

4. INFORMACION CLINICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento agudo del dolor de cabeza y ataques de migraña con o sin aura.

4.2 Posología y modo de administración

Adultos (Edad igual o superior a 18 años)

Cefaleas:

La dosis usual recomendada es de 1 tableta, puede tomarse una tableta adicional, con 4 a 6 horas de intervalo. En caso de dolor más intenso, es posible tomar 2 tabletas. Si es necesario puede tomar 2 tabletas adicionales, con 4 a 6 horas de intervalo.

Dolalivio Antimigraña está diseñado para uso de corta duración, hasta 4 días en caso de cefaleas.

Migrañas:

Tome 2 tabletas cuando aparezcan los síntomas. Si es necesario puede tomarse 2 tabletas adicionales, con 4 a 6 horas de intervalo.

Dolalivio Antimigraña está diseñado para uso de corta duración, hasta 3 días en caso de migrañas.

En ambos casos, cefaleas o migrañas, la dosis diaria debe limitarse a 6 tabletas. El medicamento no debe usarse por un período más prolongado. O en una dosis más alta que la recomendada sin consejo médico.

Tome cada dosis con un vaso lleno de agua.

Niños y adolescentes menores de 18 años.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad de paracetamol 250mg+ Ácido acetil salicílico 250mg + Cafeína 65mg en niños y adolescentes. De esta forma la utilización de paracetamol 250mg+ Ácido acetil salicílico 250mg + Cafeína 65mg en niños y adolescentes no es recomendada (ver sección 4.4).

Ancianos (mayores de 65 años)

En base a las consideraciones clínicas generales, se debe tener precaución al administrar a ancianos, particularmente en caso de ancianos con bajo peso corporal.

Insuficiencia renal y hepática.

No se ha evaluado el efecto de la enfermedad renal o hepática sobre la farmacocinética de paracetamol 250mg+ Ácido acetil salicílico 250mg + Cafeína 65mg. Debido al mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico y el paracetamol, puede ocurrir empeoramiento de la insuficiencia renal o hepática. De esta forma, paracetamol 250mg+ Ácido acetil salicílico 250mg + Cafeína 65mg está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave (ver sección 4.3) y debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, paracetamol, cafeína o cualquiera de los excipientes (ver sección 6.1). Pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) como diclofenaco o ibuprofeno precipitan ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.
- Úlcera gástrica o intestinal activa, hemorragia gastrointestinal o perforación en pacientes con historia de úlcera péptica.

- hemofilia u otros desordenes hemorrágicos
- Insuficiencia hepática o renal grave.
- insuficiencia cardíaca grave
- Administración de más de 15 mg de metotrexato por semana (ver sección 4.5)
- Último trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

4.4 advertencias y precauciones especiales de utilización

General:

- Dolalivio Antimigraña no debe ser tomado juntamente con otros medicamentos que contengan ácido acetil salicílico o paracetamol.
- Tal como con otros medicamentos utilizados para la migraña, deben excluirse otras condiciones neurológicas potencialmente graves, antes de la administración a pacientes con sospecha de migraña, que no han sido previamente diagnosticados, o pacientes diagnosticados con migraña que presentan síntomas atípicos.
- Pacientes que experimentan vómitos en más del 20% de sus episodios de migraña o que necesitan de reposo en más del 50% de los episodios de migraña no deben tomar Dolalivio Antimigraña.
- Si el paciente no siente alivio después de tomar la primera dosis de 2 tabletas de Dolalivio Antimigraña, debe buscar consejo médico.
- Este medicamento no debe ser utilizado en pacientes que en los últimos 3 meses hayan tenido cefaleas en más de 10 días al mes. Puede suspenderse la utilización excesiva de medicamentos para la migraña o el tratamiento debe ser discontinuado. Además los pacientes deben de recibir consejo médico adicional.
- Se debe tener precaución en pacientes con riesgo de deshidratación (p. Ej. debido a vómitos en caso de diarrea y antes o después de una intervención quirúrgica mayor).
- Dolalivio Antimigraña puede enmascarar los síntomas de la infección, debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Debido a la presencia de ácido acetil salicílico:

- Dolalivio Antimigraña debe ser utilizado con precaución en pacientes que sufran de gota, insuficiencia renal o hepática, deshidratación, hipertensión no controlada, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y diabetes mellitus.
- Dolalivio Antimigraña puede conducir a una mayor tendencia a que ocurra una hemorragia durante y después de intervenciones quirúrgicas (incluidas intervenciones menores como la extracción dental) debido al efecto del ácido acetilsalicílico en la inhibición de la agregación plaquetaria.
- Dolalivio Antimigraña no debe tomarse con anticoagulantes u otros medicamentos que inhiban la agregación plaquetaria sin supervisión médica (ver sección 4.5). Pacientes con los trastornos de la hemostasia deben ser cuidadosamente monitorizados. Debe tener precaución en casos de metrorragia o menorragia.
- El tratamiento con Dolalivio Antimigraña debe ser inmediatamente discontinuado si ocurre una hemorragia gastrointestinal u ulceración. Fueron reportados casos de hemorragia gastrointestinal, ulceración con perforación, potencialmente fatal para todos los AINEs, lo cual puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con o sin síntomas de aviso o historia previa de eventos gastrointestinales graves. Generalmente estos casos tienen consecuencias más graves en los ancianos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal puede aumentar debido al consumo de alcohol, corticosteroides y AINEs (ver Sección 4.5).
- Dolalivio Antimigraña puede precipitar la ocurrencia de broncoespasmo e inducir exacerbaciones de asma (denominada intolerancia analgésica o asma analgésica) u otras reacciones de hipersensibilidad. Los factores de riesgo son asma bronquial, rinitis alérgica, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infección crónica del tracto respiratorio (especialmente cuando se asocia con síntomas similares a la rinitis alérgica).
- Esto también se aplica a pacientes con reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones cutáneas, prurito y urticaria) u otras sustancias. Se recomienda precaución especial en estos pacientes. (Respuesta inmediata en caso de emergencia).
- Dolalivio Antimigraña no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años a menos que se indique específicamente ya que existe una posible asociación entre el ácido acetilsalicílico y el síndrome de Reye en niños y adolescentes. El síndrome de Reye es una enfermedad muy rara que afecta el cerebro y el hígado y puede ser fatal.
- El ácido acetilsalicílico puede interferir con las pruebas funcionales de la tiroides debido a concentraciones falsamente disminuidas de levotiroxina (T4) o triyodotironina (T3) (ver sección 4.5)

Debido a la presencia de paracetamol

- Dolalivio Antimigraña no debe ser tomado juntamente con otros medicamentos que contengan paracetamol.
- Dolalivio Antimigraña debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal u hepática o dependencia de alcohol.
- El riesgo de toxicidad por paracetamol puede estar aumentado en pacientes que estén tomando otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o inductores de enzimas hepáticas microsomales (por ejemplo, rifampicina, isoniazida, cloranfenicol, hipnóticos y antiepilépticos, incluidos fenobarbital, fenitoína y carbamazepina). Personas con historia de abuso de alcohol son pacientes con un riesgo especial de daño hepático (ver sección 4.5).

Debido a la presencia de cafeína

- Dolalivio Antimigraña debe ser administrado con precaución en pacientes con gota, hipertiroidismo y arritmias.
- Los pacientes deben reducir la utilización de productos que contengan cafeína durante el tratamiento con Dolalivio Antimigraña, ya que demasiada cafeína puede causar nerviosismo, irritabilidad, insomnio y, en ocasiones, aumento del ritmo cardíaco.

4.5 interacciones medicamentosas y otras formas de interacción.

Las interacciones medicamentosas de cada una de las sustancias activas con otras sustancias son bien conocidas y no hay evidencia de que puedan ser alteradas para su uso en asociación. No existen interacciones de seguridad relevantes entre el ácido acetilsalicílico y paracetamol.

Ácido acetil salicílico (AAS)

Asociación de ácido acetilsalicílico con	Posible efecto
Otros AINEs	Existe un riesgo aumentado de úlceras gastrointestinales y hemorragias debido a efectos sinérgicos. Cuando se requiere el uso concomitante y cuando sea apropiado, se debe considerar la utilización de gastroprotectores para la profilaxis de lesiones gastrointestinales inducidas por AINEs. Por lo tanto, la utilización concomitante no es recomendada (ver sección 4.4).
corticosteroides	Existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia debido a efectos sinérgicos. Se debe considerar el uso de gastroprotectores en pacientes que toman AAS y corticosteroides, especialmente en los ancianos. Por lo tanto, la utilización concomitante no es recomendada (ver sección 4.4).
Anticoagulantes orales (por ejemplo derivados de la cumarina)	El AAS puede aumentar el efecto anticoagulante. Debe proceder a la monitorización clínica y de laboratorio de los tiempos de hemorragia y de protrombina. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante (ver sección 4.4)
Trombolíticos	Existe un riesgo aumentado de hemorragia. En particular, el tratamiento con AAS no debe ser iniciado dentro de las primeras 24 horas después del tratamiento con alteplasa en pacientes en fase aguda de accidente cerebrovascular. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante (ver Sección 4.4).
Heparina	Existe un riesgo aumentado de sangrado. Debe procederse a monitorización clínica y de laboratorio de tiempo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante (ver sección 4.4).
Antiagregantes plaquetarios (ticlopidina, clopidogrel, cilostazol)	Existe un riesgo aumentado de sangrado. Debe procederse a monitorización clínica y de laboratorio de tiempo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante (ver sección 4.4).
Inhibidores selectivos de la receptación de serotonina	Puede afectar la coagulación o la función plaquetaria cuando se toma concomitantemente con AAS, conduciendo a un aumento de ocurrencia de hemorragia en general y en particular hemorragia gastrointestinal. Por lo tanto el uso concomitante debe ser evitado.
Fenitoína	El AAS aumenta sus niveles séricos; la fenitoína sérica

	debería Ser rigurosamente monitorizada.
Valproato	El AAS inhibe su metabolismo pudiendo aumentar su toxicidad, los niveles de valproato deben ser rigurosamente monitoreados.
Antagonista de aldosterona (Espironolactona)	El AAS puede reducir su actividad debido a la inhibición de excreción urinaria de sodio; la presión sanguínea debe ser rigurosamente monitorizada.
Diuréticos de ASA (Ejemplo: furosemida)	El AAS puede reducir su actividad debido a la competencia e inhibición de las prostaglandinas urinarias. Los AINEs pueden provocar insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes deshidratados. Si se administra un diurético simultáneamente con AAS, es necesario asegurar una hidratación adecuada del paciente y monitorizar la función renal y la presión arterial, particularmente al inicio del tratamiento diurético.
Anti-hipertensores (IECAs, ARAS, bloqueadores de canales de calcio)	El ASA puede reducir su actividad debido a la competencia e inhibición de las prostaglandinas urinarias. Esta combinación puede conducir a insuficiencia renal aguda en pacientes de edad avanzada y deshidratados. Se recomienda una monitorización rigurosa de la presión arterial y función renal al inicio del tratamiento y una hidratación regular del paciente. En el caso de una asociación con el Verapamilo, el tiempo de hemorragia también debe ser monitorizado.
Uricosúricos (ejemplo, probenecid, sulfimpirazona)	El AAS puede reducir su actividad debido a la inhibición de reabsorción tubular que conduce a niveles plasmáticos elevados de AAS.
Metotrexato ≤ 15 mg/semana	Como todos los AINEs, el AAS reduce la secreción tubular de metotrexato, aumentando sus concentraciones plasmáticas y, en consecuencia su toxicidad. Por lo tanto el uso concomitante de AINEs no está recomendado en pacientes tratados con dosis elevadas de metotrexato (ver sección 4.3). El riesgo de interacciones entre metotrexato y AINEs también debe considerarse en pacientes que toman dosis bajas de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. Si se requiere un tratamiento combinado, el tratamiento completo de las células sanguíneas y las funciones hepáticas y renales deben ser monitoreados, especialmente durante los primeros días de Tratamiento.
Sulfonilureas e insulina	El AAS aumenta su efecto hipoglicémico, por lo que, si se usan altas dosis de salicilatos, puede ser necesario reajustar la dosis del antidiabético. Se recomienda el control del aumento de los niveles de glucosa en sangre.
Alcohol	Existe un aumento de riesgo de hemorragia gastrointestinal, esta asociación debe ser evitada.

Paracetamol

Asociación de paracetamol con	Posibles efectos
Inductores enzimáticos o sustancias potencialmente hepatotóxicas (ejemplo, alcohol, rifampicina, isoniazida, hipnóticos e antiepilépticos incluido fenobarbital, fenitoina y carbamazepina)	Aumento de la toxicidad del paracetamol que puede conducir a lesión hepática incluso con dosis no perjudiciales de paracetamol; por lo tanto, la función hepática debe ser monitoreada (Ver sección 4.4). No se recomienda el uso concomitante.
Cloranfenicol	El paracetamol puede aumentar el riesgo de concentraciones plasmáticas elevadas de cloranfenicol. El uso concomitante no es recomendado.
Zidovudina	El paracetamol puede aumentar la tendencia a desarrollar neutropenia; por lo tanto, se debe proceder a la monitorización hematológica. El uso concomitante no está recomendado a no ser bajo supervisión médica.
Probenecid	Reduce la depuración de paracetamol, por lo que las dosis de paracetamol deben ser reducidas cuando se asocia con esta sustancia. No se recomienda el uso concomitante.
Anticoagulantes orales	Uso repetido de paracetamol durante más de una semana. Aumenta el efecto anticoagulante. Dosis esporádicas de paracetamol no tiene un efecto

	significativo.
Propanteline u otros agentes retardantes el vaciado gástrico	Estos agentes retrasan la absorción del paracetamol. Puede ocurrir un atraso en la reducción del alivio del dolor.
Metoclopramida y otros agentes que aceleran el vaciamiento gástrico.	Estas sustancias activas aceleran la absorción del paracetamol aumentando la eficacia en el inicio de la analgesia.
Colestiramina	Reduce la absorción del paracetamol; y para obtener una analgesia máxima, colestiramina no debe administrarse con un intervalo inferior a 1 hora relativamente a la administración del paracetamol, cuando se pretenda la máxima reducción del dolor.

Cafeína:

Asociación de cafeína con	Posibles efectos
Agentes hipnóticos (ejemplo : benzodiazepinas, barbitúricos, antihistamínicos, etc)	El uso concomitante puede reducir el efecto hipnótico o antagonizar los efectos anticonvulsivantes de los barbitúricos. Por lo tanto, no se recomienda el uso simultáneo. Si es necesario la asociación posiblemente sea más útil por la mañana.
Litio	Detener el consumo de cafeína aumenta los niveles séricos de litio, una vez que la depuración renal de litio pueda estar aumentada por la cafeína. De esta manera, cuando se interrumpe el consumo de cafeína, puede ser necesario reducir la dosis de litio. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante.
Disulfiram	Pacientes alcohólicos en recuperación que reciben tratamiento con disulfiram deben ser alertados para evitar el uso de cafeína para disminuir el riesgo de agravamiento del síndrome de abstinencia de alcohol debido a la estimulación cardiovascular y enfermedad cerebral inducida por cafeína.
Sustancias de tipo efedrina	Su asociación puede aumentar el potencial de dependencia. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante.
Simpaticomiméticos y levotiroxina	Esta combinación puede aumentar el efecto de la taquicardia debido a efectos sinérgicos. Por lo tanto, el uso concomitante no es recomendado.
Teofilina	El uso concomitante puede reducir la excreción de teofilina.
Antibióticos de tipo quinolonas (ciprofloxacino, enoxacina y ácido pipemídico), terbinafina, cimetidina, fluvoxamina y anticonceptivos orales.	Aumento del tiempo de la vida media de la cafeína debido a la inhibición vía citocromo P-450. Por lo tanto, pacientes con problemas de hígado, arritmias cardíacas o epilepsia latente deben evitar tomar cafeína.
Nicotina, fenitoína y fenilpropanolamina	Reducen la semi vida de eliminación de cafeína.
Clozapina	La cafeína aumenta los niveles séricos de clozapina debido a la interacción probable de ambos mecanismos tanto farmacocinético como farmacodinámico. Los niveles séricos de clozapina deben ser monitorizados. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante.

Interacción con pruebas de laboratorio

- Dosis elevadas de AAS pueden afectar los resultados de diversas pruebas de laboratorio clínicos y químicos.
- El paracetamol puede afectar los resultados de ácido úrico cuando se utiliza o método de ácido fosfotungstico y la glicemia cuando se utiliza el método de la glucosa oxidasa/peroxidasa.
- La cafeína puede revertir los efectos del dipiridamol en el flujo sanguíneo miocárdico, interfiriendo con los resultados de dicha prueba. Se recomienda la interrupción de la ingestión de cafeína de 8 a 12 horas antes de la prueba.

4.6 embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de Dolalivio antimigraña en mujeres embarazadas. No Se han realizado estudios en animales con la asociación de ácido acetilsalicílico, paracetamol y cafeína (ver sección 5.3)

Ácido acetil salicílico

Debido a la presencia de ácido acetilsalicílico, el uso de Dolalivio antimigraña está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3) y se debe tener precaución cuando se usa en los primeros 2 trimestres del embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente el embarazo y/o el desarrollo embriofetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo, de malformaciones cardíacas y laparoscisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. Se supone que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandina tienen como consecuencia un aumento de abortos peri y post-implantación y de mortalidad embriofetal. Adicionalmente registra mayor incidencia de varias malformaciones, incluidas malformaciones cardiovasculares en animales expuestos a inhibidores de la síntesis de prostaglandinas durante el período de formación de órganos.

Durante el primer y segundo trimestre, el ácido acetilsalicílico no debe ser administrado a menos que sea estrictamente necesario. Si el ácido acetilsalicílico se usa en mujeres que están tratando de quedar embarazada, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis administrada deberá ser menor y durante el tiempo más corto posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidroamniosis. En la fase final del embarazo, la madre y el recién nacido pueden estar expuestos a:
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que puede verificarse incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de contracciones uterinas con el consiguiente retraso o prolongación del trabajo de parto.

Por lo tanto, la administración de ácido acetilsalicílico está contraindicada durante el tercer trimestre del embarazo.

Fertilidad

Existe alguna evidencia de que los medicamentos que inhiben la ciclooxigenasa y la síntesis de prostaglandinas puede afectar la fertilidad femenina a través de un efecto sobre ovulación. Este efecto es reversible tras la interrupción del tratamiento.

Paracetamol

Los estudios epidemiológicos indican que, en condiciones terapéuticas normales, el paracetamol puede ser usado durante el embarazo. Sin embargo, solo debe usarse después de una evaluación cuidadosa relación riesgo-beneficio.

Cafeína

Se aconseja a las mujeres embarazadas que reduzcan el consumo de cafeína al mínimo. Dado que los datos disponibles sobre el efecto de la cafeína en el feto humano sugieren un riesgo potencial.

Lactancia

Los salicilatos, el paracetamol y la cafeína se excretan en la leche materna. Debido a que el contenido de cafeína puede influir en el comportamiento infantil (agitación, calidad de sueño reducida). Debido al salicilato también puede existir un potencial de efectos adversos sobre la función plaquetaria del bebé (puede causar hemorragia leve), a pesar de que no se han reportado ningún efecto adverso. De igual modo, el uso de AAS puede ser asociado con un potencial de desarrollo del síndrome de Reye en niños. Por lo tanto, no se recomienda Dolalivio Antimigraña durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

No hay estudios realizados sobre los efectos de Dolalivio antimigraña en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Si nota efectos indeseables como mareos o somnolencia, no debe conducir o usar máquinas. Consulte a su médico lo antes posible.

4.8 Reacciones Adversas

Muchas de las reacciones adversas evidencian claramente una relación dosis-dependiente, siendo variables de persona a persona.

La Tabla 1 contiene una lista de reacciones adversas reportadas en 16 estudios clínicos de administración única que incluirán un total de 4809 pacientes tratados con Dolalivio antimigraña. Los estudios han evaluado la eficacia de Dolalivio antimigraña en el tratamiento de la migraña, dolor de cabeza u odontalgia asociada a la extracción de dientes. Las reacciones adversas consideradas fueron aquellos que mostraron una posible relación con la administración de Dolalivio antimigraña y son enumerados en orden decreciente de frecuencia de acuerdo con la clase del sistema de órganos según la base de datos MedDRA.

Tabla 1. Reacciones adversas de los estudios de administración única de Dolalivio antimigraña con relación posible con la administración del medicamento de acuerdo con la Convención MedDRA.

Clases del sistema de órganos de acuerdo con la base de datos MedDRA	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raros ≥ 1/10000 a < 1/1000
Infecciones e infestaciones			Faringitis
Trastornos del metabolismo y nutrición			Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo		
		Insomnio	
			Ansiedad
			Euforia
			Tensión
Trastornos del sistema nervioso	Mareos		
		Temblor	
		Parestesias	
		Cefaleas	
			Disgeusia
			Trastornos de atención
			Amnesia
			Coordinación deficiente
			Hiperestesia
			Cefalea sinusal
Afecciones oculares			Dolor ocular
			Trastornos visuales
Afecciones del oído o laberinto		Zumbidos	
Cardiopatías		Arritmias	
Vasculopatías			Rubor
			Enfermedad vascular periférica
Enfermedades respiratorias, torácicas y mediastino			Epistaxis
			Hipoventilación
			Rinorrea
Enfermedades Gastrointestinales	Nauseas		
	Malestar abdominal		
		Xerostomía	
		Diarrea	
		Vómitos	
			Erupción
			Flatulencia
			Disfagia
			Parestesia oral
			Hipersecreción salival
Afecciones de los tejidos cutáneos y subcutáneos			hiperhidrosis
			Prurito
			Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conjuntivos			Rigidez musculoesquelética
			Dolor de cuello
			Lumbalgias
			Espasmos musculares

Trastornos generales y cambios en lugar de administración		Fatiga	
		Agitación	
			Astenia
			Molestias en el pecho
Exámenes complementarios de diagnóstico		Frecuencia cardiaca aumentada.	

Experiencia post comercialización

Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas posteriores a la comercialización, recolectados durante un período de más de 16 años.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización aún no mencionadas en la sección 4.8 que fueron reportadas con una frecuencia $\geq 1\%$ o consideradas clínicamente relevantes, están resumidas a continuación. Una vez que estos datos provenientes de sistemas de notificación espontáneas, las frecuencias de estos eventos no pueden ser determinadas con precisión. Por esta razón, la frecuencia de los acontecimientos adversos reportados a partir de la experiencia posterior a la comercialización no se conoce.

Tabla 2 Eventos adversos provenientes de notificaciones espontáneas posteriores a la comercialización.

Clases del sistema de órganos	Designación
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Migraña, somnolencia
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Eritema, rash, angioedema, eritema multiforme
Cardiopatías	Palpitaciones
Vasculopatías	Hipotensión
Enfermedades respiratorias, torácicas y mediastínicas	Disnea, asma
Enfermedades gastrointestinales	Dolor abdominal superior, dispepsia, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, sangrado gástrico, sangrado de úlcera gástrica, úlcera duodenal hemorrágica, sangrado rectal), úlcera gastrointestinal (incluyendo úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera de intestino grueso, úlcera péptico)
Afecciones hepatobiliares	Insuficiencia hepática
Trastornos generales y cambios en el lugar de administración	Sensación de malestar y sensación de no estar normal.

No existe evidencia que sugiera que el alcance y el tipo de reacciones adversas de cada una de las sustancias activas aumente o que el espectro de reacciones adversas se alargue, cuando sus asociaciones se utiliza según lo recomendado.

El riesgo de hemorragia aumentado puede persistir durante 4 a 8 días después de tomar ácido acetilsalicílico. Muy raramente puede ocurrir una hemorragia grave (por ejemplo, hemorragia intracerebral) especialmente en pacientes con hipertensión no controlada y/o en pacientes con tratamiento concomitante con anticoagulantes. En casos aislados, esta situación puede representar un riesgo de vida.

4.9 Sobredosis

Asociado con ácido acetilsalicílico:

La intoxicación leve por salicilatos incluye síntomas como mareos, zumbidos, sordera, sudoración, náuseas y vómitos, cefaleas y confusión. Estos síntomas pueden verificarse con concentraciones plasmáticas de 150 a 300 microgramos/mL. Los síntomas pueden ser controlados a través de la reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento.

Una intoxicación más grave ocurre con concentraciones superiores a 300 microgramos/mL. Los síntomas de intoxicación grave incluyen hiperventilación, fiebre, inquietud, cetosis, alcalosis respiratoria y acidosis metabólica. La depresión del SNC puede conducir al coma. También puede ocurrir colapso cardiovascular e insuficiencia respiratoria.

Tratamiento de sobredosis grave

El paciente debe ser transferido para el hospital o CIAV (Centro de información antivenenos) contactarse inmediatamente.

Cuando existe la sospecha que el paciente ha ingerido más de 120 mg / kg de salicilatos en la última hora, deben ser administradas oralmente dosis repetidas de carbón activado.

En pacientes que han ingerido más de 120 mg / kg de salicilatos, deben medirse las concentraciones plasmáticas, aunque no se puede determinar la gravedad de la intoxicación. Solo para estas medidas. También deben tenerse en cuenta los parámetros clínicos y bioquímicos. En el caso de concentraciones plasmáticas superiores a 500 microgramos/mL (350 microgramos/mL en niños menores de 5 años de edad) la administración intravenosa de bicarbonato de sodio es eficaz para eliminar los salicilatos del plasma. La hemodiálisis o la hemoperfusión son los métodos de elección en casos donde la concentración plasmática de salicilatos es superior a 700 microgramos/mL o inferior en casos de niños y ancianos, o en caso de acidosis metabólica grave.

Asociada al paracetamol

La sobredosis (número total > 10 g en adultos o > 150 mg / kg en número de toma) puede provocar cetólisis hepática que puede originar necrosis completa e irreversible (insuficiencia hepática, acidosis metabólica, insuficiencia renal), eventualmente coma y posiblemente muerte menos frecuentemente puede desenvolverse necrosis tubular renal.

Los primeros signos de sobredosis (frecuentemente náuseas, vómitos, anorexia, palidez, letargo y sudoración) generalmente se presentan dentro de las primeras 24 horas. Generalmente la ocurrencia del dolor abdominal puede ser la primera indicación de lesión hepática, que usualmente no es aparente dentro de las primeras 24 a 48 horas y puede demorar hasta 4 a 6 días después de la ingesta.

Los pacientes con elevado riesgo, se consideran a los pacientes que toman medicamentos inductores enzimáticos como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina y hierba de San Juan, paciente con historia de abuso de alcohol o pacientes desnutridos.

Tratamiento de sobredosis:

Cuando se sospecha que el paciente ingirió más de 150 mg / kg de paracetamol en la última hora, deben administrarse oralmente dosis repetidas de carbón activado. Sin embargo, se procederá a la administración oral de acetilcisteína o metionina, el carbón debe retirarse del estómago para evitar la reducción de la absorción de antídotos.

Antídotos

Se debe administrar N-acetilcisteína vía intravenosa u oral lo más antes posible después de la ingestión. Esto es más eficaz durante las primeras 8 horas después de la ingestión de una sobredosis.

Después de este tiempo, el efecto del antídoto disminuye progresivamente. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento hasta 24 horas después de la ingestión ha demostrado ser beneficioso.

La metionina es más eficaz en las primeras 10 horas después de la ingestión de una sobredosis de paracetamol. El daño hepático es más frecuente y grave si el tratamiento con metionina se inicia más de 10 horas después de la ingestión. La absorción oral puede disminuir al vomitar o debido al carbón activado.

Asociada a cafeína

Los síntomas comunes incluyen ansiedad, nerviosismo, inquietud, insomnio, excitación, espasmos musculares, confusión y convulsiones. La ingesta elevada de cafeína puede también causar hiperglucemia. Los síntomas cardíacos incluyen taquicardia y arritmias cardíacas. Los síntomas se controlan reduciendo la ingestión de Cafeína.

5 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 2.10 Analgésicos y antipiréticos, Ácido salicílico y derivados, código ATC: N02BA51

El ácido acetilsalicílico posee propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, principalmente debido a la inhibición de la biosíntesis de prostaglandina y tromboxano a partir del ácido araquidónico a través de la acetilación irreversible de enzimas ciclooxigenasas (COX).

El paracetamol tiene propiedades analgésicas y antipiréticas, pero a diferencia del ácido acetilsalicílico, este no inhibe la agregación plaquetaria. La adición de cafeína aumenta los efectos anti-nociceptivos del ácido acetilsalicílico y el paracetamol.

Estudios de eficacia en la migraña

La eficacia de Dolalivio antimigraña en el tratamiento de la crisis aguda de la migraña se ha confirmado en 3 estudios de dosis única, doble ciego controlado con placebo y 2 estudios de dosis única, doble ciego, controlados contra placebo y contra comparador activo: un versus de ibuprofeno 400 mg y otro versus de sumatriptán 50 mg.

En general, la eficacia de Dolalivio antimigraña ha sido demostrada para aliviar los síntomas de la migraña, como dolor de cabeza, náuseas y sensibilidad a la luz y al sonido.

Estudios de eficacia del dolor de cabeza

La eficacia de Dolalivio antimigraña en el tratamiento de episodios de cefalea tensional se ha estudiado en 4 estudios independientes, multicéntricos, doble ciego, cruzados, controlados contra paracetamol 1000 mg y contra placebo. En todos estos estudios, Dolalivio antimigraña demostró ser consistentemente superior al placebo y comparadores activos (sustancias aisladas) relativamente a todos los parámetros de eficacia en la intensidad del dolor y alivio durante todo el período de observación.

Otro estudio clínico, también sobre la eficacia de Dolalivio antimigraña en episodios de dolor de cabeza de tensión, estudio multicéntrico, doble ciego, el inicio de la analgesia de Dolalivio antimigraña, placebo e ibuprofeno 400 mg. En este estudio los individuos tratados con Dolalivio antimigraña reportaron un alivio del dolor significativamente superior que los individuos que recibieron placebo desde los 15 minutos y más de 4 horas. Esta observación fue evidente en ambos parámetros de evaluación: alivio del dolor y respondedores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Ácido Acetil salicílico

Después de la administración oral, la absorción es rápida y completa. Es extensamente hidrolizado a salicilato en el tracto gastrointestinal, hígado y sangre, sufriendo después metabolización principalmente en el hígado.

Paracetamol

El paracetamol es rápidamente absorbido a partir del tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas cerca de 30 minutos a 2 horas después de la administración. Se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina, mayoritariamente en forma de conjugados de glucurónido y sulfato. Menos del 5% se excreta como paracetamol no alterado.

La vida media de eliminación varía de 1 a 4 horas. La unión a proteínas plasmáticas es insignificante con las concentraciones terapéuticas usuales, pero aumenta con concentraciones más elevadas.

Un metabolito hidroxilado menor que usualmente se produce en pequeñas cantidades por las oxidasas multifuncionales hepáticas usualmente se desintoxica por conjugación con glutatión hepática, pero puede acumularse después de una sobredosis con paracetamol y causar lesión hepática.

Cafeína

La cafeína es absorbida completa y rápidamente después de la administración oral alcanzando concentraciones máximas cerca de 5 a 90 minutos después de la administración en ayunas. No existe evidencia de metabolismo presistémico. La eliminación en adultos es casi totalmente a través del metabolismo hepático.

En adultos existe una elevada variabilidad individual de la tasa de eliminación. La vida media de eliminación plasmática es de 4.9 horas con una variación entre 1.9 y 12.2 horas. La cafeína se distribuye por todos los fluidos del organismo. Su unión media a proteínas plasmáticas es del 35%.

La cafeína se metaboliza casi completamente vía oxidación, la desmetilación y la acetilación y se excreta en la orina. Los metabolitos mayores son 1-metilxantina, 7-metilxantina, 1,7- dimetilxantina (paraxantina). Los metabolitos menores incluyen ácido 1-metilúrico y 5- acetilamino-6-formilamino-3-metiluracilo.

Asociación

En combinación, la cantidad de cada sustancia activa es baja. Así no ocurre saturación de procesos de eliminación con los riesgos de una vida media y toxicidad aumentada.

Datos farmacocinéticos para combinaciones fijas de ácido acetilsalicílico, paracetamol y cafeína están de acuerdo con los perfiles farmacocinéticos de cada sustancia aislada como la asociación de cada analgésico con cafeína.

No se conocen interacciones críticas fármaco-fármaco entre el ácido acetilsalicílico, paracetamol y cafeína. Tampoco se conoce un mayor riesgo de interacciones con otros medicamentos a través del uso de 3 sustancias en asociación. Los datos farmacocinéticos de paracetamol 250mg+ Ácido acetil salicílico 250mg + Cafeína 65mg están de acuerdo con lo esperado y no se observan interacciones entre las 3 sustancias activas.

5.3 DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD

En algunas especies de animales, se ha demostrado que los salicilatos tienen efectos teratogénicos en dosis tóxicas para la madre (ejemplo: malformaciones cardíacas y esqueléticas, deformaciones desde la línea media). Después de la exposición prenatal se ha reportado casos de efectos de implantación, efectos embriotóxicos y fetotóxicos y perturbaciones de la capacidad de aprendizaje de la descendencia.

En estudios en animales, dosis de cafeína tóxica para la madre también evidencian efectos teratogénicos. No existen datos preclínicos adicionales a la información incluida en otras secciones relevantes de RCM. Consulte las secciones 4.3 y 4.6 para información sobre humanos y utilización durante el embarazo y la lactancia.

6 INFORMACION FARMACEUTICA

6.1 Lista de excipientes

Almidón pregelatinizado, Copovidona, Celulosa microcristalina (Grado 112), Dióxido de silicio coloidal, Acido esteárico, Alcohol. Recubierta: Copovidona, Alcohol isopropílico, Kollicoat protec, Talco, Dióxido de titanio Cl.77891, Agua purificada.

6.1 Incompatibilidades

No aplicable

6.2 Periodo de validez

2 años.

6.3 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartulina x 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110 y 120 tabletas recubiertas en envase blíster de PVC/PVDC incoloro / Aluminio.

No todas las presentaciones pueden comercializarse.

6.5 Instrucciones de uso y manipulación

No hay requisitos especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INTIPHARMA S.A.C

RUC 20428837780

Calle Bolívar 270 Of. 701, Miraflores

Lima-Perú

Fabricado por: Laboratorios Portugal S.R.L.

8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre del 2019.