

1. Denominação do medicamento

MIGRÉTIL, comprimidos revestidos por película.

2. Composição qualitativa e quantitativa

Paracetamol 400 mg; cafeína 100 mg; tartarato de ergotamina 1 mg; alcaloides da beladona 0,1 mg; por comprimido.

Excipientes, ver 6.1.

3. Forma farmacêutica

Comprimidos revestidos por película.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da crise de enxaqueca. Não está indicado para o tratamento preventivo.

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

Salvo diferente opinião médica, a posologia deve ser a seguinte:

Adultos: Dois comprimidos, de uma vez só, durante a aura ou no início da cefaleia.

Se necessário, administrar, meia hora depois, mais um comprimido, podendo ainda repetir-se esta mesma dose passada meia hora.

Adolescentes: Um comprimido durante a aura ou no início da cefaleia. Se necessário, administrar, meia hora depois, mais um comprimido.

Não está indicado em crianças menores que 12 anos.

Modo de administração

Os comprimidos devem ser ingeridos o mais precocemente possível, logo após os primeiros sintomas da crise de enxaqueca.

Não ingerir mais de 6 comprimidos por dia ou mais de 10 a 12 comprimidos por semana.

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com a ajuda de um pouco de água.

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade a qualquer dos componentes. Gravidez e aleitamento, alcoolismo ativo, insuficiência hepática ou renal significativa e septicémia. Angioplastia ou cirurgia vascular recentes ou previstas, doença vascular periférica oclusiva, hipertensão não controlada, doença coronária. Evitar o uso concomitante de macrólidos (nomeadamente a eritromicina, claritromicina e troleandomicina), os inibidores da protease (por exemplo, o ritonavir e indinavir), antifúngicos azóis (por exemplo, o cetoconazol e itraconazol) e outros fármacos inibidores do isoenzima CYP3A4 do sistema do citocromo P450.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

O risco de complicações está aumentado em caso de infeções graves ou insuficiência renal significativa, bem como nos idosos. Devido à possível redução de fluxo sanguíneo cerebral, cardíaco ou periférico, não deverá ser o fármaco de escolha no idoso.

Em doentes com perturbações da ansiedade, a cafeína pode exacerbar os sintomas. Deve evitar-se o uso concomitante de bebidas contendo cafeína.

Os doentes com hipertrofia prostática, retenção urinária, doença gastrintestinal oclusiva ou glaucoma podem sofrer ações deletérias resultantes dos alcaloides da beladona, embora as doses utilizadas no MIGRÉTIL sejam muito baixas.

Não aumentar a dose ou prolongar a administração devido ao perigo de ergotismo (vasoconstrição intensa), gangrena, fibrose vascular cardíaca, fibrose retroperitoneal ou fibrose pleuro-pulmonar.

4.5. Interações medicamentosas e outras

As xantinas podem aumentar os efeitos dos estimulantes beta-adrenérgicos. A utilização concomitante de estimulantes do sistema nervoso central pode provocar efeitos aditivos e indesejáveis, tais como nervosismo, irritabilidade, insónia, convulsões e arritmias. A utilização concomitante de inibidores da monoaminoxidase pode causar taquicardia, arritmias ou hipertensão. A cafeína antagoniza os efeitos da adenosina e dos beta-bloqueadores.

A administração concomitante de vasoconstritores sistémicos (cocaína, epinefrina, metaraminol, metoxamina, norepinefrina, fenilefrina, soluções anestésicas locais com vasoconstritores, amins simpaticomiméticas), bem como o tabagismo potenciam os efeitos vasopressores dos alcaloides da cravagem do centeio. Esta classe de fármacos antagoniza os efeitos vasodilatadores da nitroglicerina. Devem ser tomadas precauções especiais com a utilização simultânea de propanolol e altas doses de alcaloides da cravagem do centeio, dado o risco de vasoconstrição periférica grave. Os efeitos vasoconstritores dos alcaloides da cravagem do centeio são aditivos com os do sumatriptano. Assim, a utilização concomitante destes fármacos deve ser espaçada de pelo menos 24 horas. A administração de ergotamina a indivíduos com hábitos tabágicos pesados pode aumentar o risco de isquemia vascular periférica, uma vez que a nicotina tem também efeitos vasoconstritores.

A utilização concomitante e sibutramina pode aumentar o risco de hipertensão e/ou taquicardia.

O consumo excessivo de álcool pode aumentar o risco de hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol. A cafeína potencia os efeitos das outras xantinas, podendo diminuir a eliminação destas. Os macrólidos (nomeadamente a eritromicina, claritromicina e troleandomicina), os inibidores da protease (por exemplo, o ritonavir e indinavir), antifúngicos azóis (por exemplo, o cetoconazol e itraconazol) e outros fármacos inibidores do isoenzima CYP3A4 do sistema do citocromo P450 diminuem o metabolismo dos alcaloides da cravagem do centeio, aumentando o risco de vasoespasmo, isquemia cerebral ou isquemia periférica graves.

4.6. Gravidez e aleitamento

Não utilizar durante a gravidez e lactação

Paracetamol

Os estudos epidemiológicos sobre o desenvolvimento neurológico de crianças expostas ao paracetamol no útero não apresentaram resultados conclusivos.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Nas doses preconizadas, não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

Nas doses recomendadas, MIGRÉTIL é usualmente bem tolerado. No entanto, estão descritos os seguintes efeitos indesejáveis:

Sistema digestivo: Podem ocorrer reações de hipersensibilidade cutânea, sinais de irritação gástrica, náuseas, vômitos ou diarreia.

Sistema nervoso central: Podem ocorrer situações de insónia, nervosismo, vertigens, mialgias, parestesias e diminuição da força dos membros inferiores.

Sistema cardiovascular: Os efeitos de vasoconstrição podem fazer-se sentir em qualquer vaso, existindo grande variabilidade individual. Estes efeitos traduzem-se por extremidades frias, dormentes e dolorosas, com ou sem parestesias. Adicionalmente estão descritos outros sintomas tais como, ausência de pulso, bradicardia, fibrose valvular cardíaca, cianose, edema, alterações do eletrocardiograma, hipertensão, isquemia, precordialgia, taquicardia, vasoespasma.

Fenómenos de hipersensibilidade: Podem surgir reações de hipersensibilidade cutânea, tais como prurido.

Outros: Os processos de fibrose, além das válvulas cardíacas, podem atingir o espaço retroperitoneal e o interstício pulmonar.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9. Sobredosagem

Casos de dose excessiva ou de intoxicação aguda podem, ocasionalmente, ocorrer em doentes que ingerem doses muito mais altas do que as recomendadas ou por indivíduos com intuídos suicidas. Os sintomas de sobredosagem podem incluir náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleias, excitabilidade, agitação, escotomas, tinnitus, trémulo, taquicardia, arritmias, aumento da diurese, mialgias, parestesias, diminuição da força dos membros inferiores e extremidades frias, dormentes e dolorosas. Em casos mais graves, podem aparecer angor, cegueira monocular transitória, papilite bilateral, colite isquêmica, vasoconstrição da artéria renal, gangrena das extremidades, necrose hepática, alteração da função mental, delírio, dispneia, hipo ou hipertensão, pulso fraco, espasmos musculares, convulsões, choque e morte.

O tratamento das situações de sobredosagem aguda consiste em medidas gerais de suporte e tratamento sintomático. A indução do vômito e lavagem gástrica são importantes se o consumo do medicamento foi efetuado há menos de 4 horas, bem como a administração de carvão ativado. A utilização de demulcentes pode diminuir a irritação gástrica. Deve ser providenciado o aquecimento das extremidades e, eventualmente, administração de vasodilatadores e heparina. No caso de necrose hepática secundária ao paracetamol, deve ser administrada acetilcisteína nas primeiras 24 a 36 horas, sendo a eficácia maior quanto maior for a precocidade.

5. Propriedades farmacológicas

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: II - 11 - Medicamentos usados na enxaqueca.

Classificação ATC: N02CA - Preparações contra a enxaqueca, alcaloides ergotamínicos.

Paracetamol: Tem efeitos analgésicos e antipiréticos por um mecanismo não completamente esclarecido, mas que poderá ser semelhante ao dos salicilatos. Em termos de analgesia, o paracetamol poderá atuar inibindo a síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central e, em menor grau, bloqueando a gênese do impulso da dor, periféricamente. A ação periférica também poderá ser atribuída à inibição da síntese de prostaglandinas ou à inibição da síntese e/ou ação de outras substâncias que sensibilizam os recetores da dor à estimulação mecânica ou química.

Cafeína: É uma metilxantina que ocorre naturalmente no chá e no café, mas que é preparada sinteticamente para uso comercial. Potencia a ação dos alcaloides da cravagem do centeio no tratamento da enxaqueca, aumentando a absorção gastrointestinal da ergotamina.

A cafeína pode também contribuir para a vasoconstrição cerebral e conseqüente redução do fluxo sanguíneo e da tensão local do oxigênio. Tem sido utilizada associada a analgésicos como o paracetamol na terapêutica da cefaleia. A cafeína não exerce nenhum efeito analgésico intrínseco, no entanto as combinações que

contêm cafeína têm sido descritas como tendo um efeito analgésico mais rápido e mais potente, permitindo reduzir as doses da substância analgésica.

Tartarato de ergotamina: É um alcaloide da cravagem do centeio que continua a ser um agente importante para o alívio sintomático da cefalalgia da enxaqueca, em particular nos doentes nos quais os fármacos do tipo da aspirina só provocam alívio incompleto. Tem efeitos farmacológicos complexos. Nas doses terapêuticas, causa vasoconstrição periférica estimulando os recetores alfa-adrenérgicos e deprimindo os centros vasomotores centrais.

O mecanismo pelo qual a ergotamina atua sobre as cefaleias de etiologia vascular parece dever-se aos efeitos diretos de vasoconstrição sobre as artérias carótidas externas, provocando a diminuição da amplitude do pulso. O efeito da ergotamina sobre as catecolaminas e a serotonina pode contribuir para a eficácia terapêutica.

Alcaloides da beladona: São fármacos anticolinérgicos. No entanto, as doses utilizadas no MIGRÉTIL não são suficientes para que este efeito se observe.

A estase gástrica, náuseas e vômitos são sintomas e sinais presentes na maioria dos casos de enxaqueca. Os alcaloides da beladona exercem um efeito antiemético benéfico, contribuindo para o alívio sintomático da crise.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Paracetamol: É rápida e quase completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal. A concentração máxima atinge-se ao fim de 10-60 minutos. Após uma dose de 500 mg, a concentração máxima é de 2,1 mcg/mL. É rápida e uniformemente distribuído por quase todos os tecidos, incluindo o leite materno. Atravessa a placenta. Cerca de 25% da concentração plasmática do paracetamol liga-se às proteínas plasmáticas. A semivida de eliminação plasmática é de 1,25 a 3 horas. É metabolizado pelos enzimas microsossomais hepáticos. Cerca de 80-85% da dose administrada sofre conjugação, principalmente com o ácido glucurónico e, em menor grau, com o ácido sulfúrico. Uma pequena quantidade é conjugado com a cisteína. O paracetamol é excretado por via urinária, sob a forma conjugada ou livre. Nas 24 horas após a administração de uma única dose, cerca de 85% é excretado por esta via.

Cafeína: Absorve-se facilmente a partir do trato gastrointestinal, sendo a absorção oral superior à absorção por via intramuscular. Após a administração oral de 100 mg de cafeína a concentração máxima é de 1,5-1,8 mcg/mL, que se atinge cerca de 50-75 minutos após. A distribuição é muito ampla e rápida, atravessando a barreira hematoencefálica e a placenta e passando para o leite materno. Cerca de 17% liga-se às proteínas plasmáticas. A cafeína é parcialmente desmetilada, oxidada e acetilada no fígado, sendo excretados os metabolitos pela urina. Apenas 1% é excretada inalterada. A semivida de eliminação plasmática é de 3-4 horas no adulto, podendo ser superior a 100 horas nos recém-nascidos.

Tartarato de ergotamina: Após administração oral, a absorção da ergotamina é variável, sendo diminuída pela estase gástrica que normalmente acompanha as enxaquecas. A absorção é maior na primeira hora após a administração, particularmente se for administrada concomitantemente com a cafeína. O efeito de primeira passagem contribui para reduzir a biodisponibilidade. Atravessa a barreira hematoencefálica e deteta-se no leite materno. Cerca de 95% circula ligada às proteínas plasmáticas. O tempo para a concentração máxima é de 2 horas, reduzindo-se este valor para metade se se administrar concomitantemente com a cafeína. A ação depende da precocidade com que é tomada a ergotamina em relação ao início da enxaqueca. Após administração oral de ergotamina em indivíduos com função renal e hepática conservada, as concentrações plasmáticas declinam de uma maneira bifásica, com uma semivida média inicial de 2,7 horas e final de 21 horas. A ergotamina, e em especial a componente peptídica da molécula, é metabolizada quase totalmente, provavelmente a nível hepático. Alguns dos metabolitos poderão ser farmacologicamente ativos. A principal via de excreção é fecal (biliar), sendo a urinária responsável por apenas 4%.

Alcaloides da beladona: São bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. Pouco se sabe sobre a distribuição, metabolismo e excreção. Provavelmente são hidrolisados em tropina e ácido trópico, sendo os seus derivados excretados na urina e, em menor grau, nas fezes.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os fármacos que compõem o Migrétil, não foram submetidos a estudos de mutagenicidade e carcinogenicidade, contudo não existem relatos referentes a quaisquer destes efeitos no homem, apesar da longa utilização na prática clínica destes compostos, isoladamente ou associados.

Paracetamol

Não estão disponíveis dados pré-clínicos resultantes de estudos convencionais, que utilizem as normas atualmente aceites, de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

Ergotamina

A ergotamina pode provocar aborto e malformações fetais, pelo que o seu uso durante a gravidez deve ser evitado.

6. Informações farmacêuticas

6.1. Lista dos excipientes

Polividona, ácido tartárico, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, Eudragit E100, hipromelose, ftalato de etilo e Opaspray K-1-7000.

6.2. Incompatibilidades

O sulfato de atropina é incompatível com bases, ácido tânico e sais de mercúrio.
O bromidrato de escopolamina é incompatível com bases, sais de prata e ácido tânico.

6.3. Prazo de validade

3 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Guardar na embalagem de origem. Não guardar acima de 25°C.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blister PVC/ALU ou ALU/ALU, colocados em embalagens de cartão contendo 20 ou 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Instruções de utilização e manipulação (e eliminação)

Não existem requisitos especiais.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BIAL - Portela & C^a, S.A

À Av. Da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugal

8. Número(s) da Autorização de Introdução no Mercado

Caixa de 20 comprimidos (blister PVC/Alu): 9989004

Caixa de 60 comprimidos (blister PVC/Alu): 9989012

Caixa de 20 comprimidos (blister Alu/Alu): 5374749

Caixa de 60 comprimidos (blister Alu/Alu): 5374756

9. Data da Renovação da Autorização de Introdução no Mercado

4 de Setembro de 2002

10. Data da revisão do texto