

**MIGRALIV**

**(mesilato de di-hidroergotamina + cafeína + dipirona monoidratada)**

**EMS S/A.**

**comprimido**

**1 mg + 100 mg + 350 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### MIGRALIV

(mesilato de di-hidroergotamina + cafeína + dipirona monoidratada)

## MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 1 mg + 100 mg + 350 mg +. Embalagens contendo 12, 20, 40, 60, 200\* ou 300\*\* unidades.

\* Embalagem fracionável

\*\* Embalagem hospitalar

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

mesilato de di-hidroergotamina ..... 1 mg

cafeína ..... 100 mg

dipirona monoidratada\* ..... 368,921 mg

excipiente\*\* q.s.p. .... 1 com

\*equivalente a 350 mg de dipirona.

\*\*amido, celulose microcristalina, manitol, povidona, amarelo de tartrazina laca de alumínio, dióxido de silício, estearato de magnésio, sacarose.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**MIGRALIV** é destinado ao tratamento das crises agudas de enxaqueca e outras cefaleias de origem vascular.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo multicêntrico realizado em 14 centros, foram incluídos 667 pacientes com quadros de cefaleia vascular e enxaqueca que foram orientados a tomar 1 ou 2 comprimidos de dipirona monoidratada + mesilato de di-hidroergotamina + cafeína aos primeiros sinais de enxaqueca. Caso não houvesse melhora dos sintomas o paciente deveria tomar mais um comprimido a cada 30 ou 40 minutos até a remissão dos sintomas ou até ser alcançada a dose máxima de 6 comprimidos ao dia. Todos os sintomas apresentaram diminuição importante da intensidade após o tratamento. A dor remitiu em 72,2% dos casos, as náuseas em 76,7% dos casos, as tonturas em 77% e os vômitos em 86,9% dos pacientes. Vale ressaltar que 90% dos sintomas que persistiram ao final do tratamento foram de intensidade leve a moderada. Cerca de 52% dos pacientes apresentaram melhora completa dos sintomas com a dose inicial ou com apenas um comprimido adicional. Quando observamos os pacientes que necessitaram de até 2 comprimidos adicionais este número sobe para 75,5%. Na avaliação global da eficácia, os resultados excelentes e bons totalizaram 92,8% dos casos e a tolerabilidade foi considerada excelente ou boa em 92,7% dos casos.

Rodrigues EJ, Brito Neto AJ, Cunha J. Avaliação da eficácia terapêutica e tolerância da associação di-hidroergotamina, cafeína e dipirona no tratamento das crises de enxaqueca e cefaleia. Rev Bras Med. 1995; 52(10): 1234-40.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O mesilato de di-hidroergotamina é um bloqueador alfa-adrenérgico com um efeito estimulante direto sobre o músculo liso dos vasos sanguíneos periféricos cranianos e produz depressão dos centros vasomotores centrais. Este fármaco é também um antagonista parcial dos receptores da serotonina. O mesilato de di-hidroergotamina apresenta início de ação em 30 minutos, biodisponibilidade oral de 1% e metabolização hepática. Apresenta meia-vida de eliminação bifásica, sendo a primeira de 0,7 a 1 hora e a segunda de 10 a 13 horas. A via principal de eliminação da droga envolve mecanismos extrarrenais, que compreendem metabolismo hepático e eliminação através da bile e fezes.

A dipirona monoidratada é um analgésico e antitérmico de ação central, que, por sua elevada solubilidade, é rapidamente absorvida, possibilitando pronto alívio das manifestações dolorosas. A dipirona é submetida a extensa metabolização hepática e sua excreção é predominantemente renal. A cafeína potencializa a ação da di-hidroergotamina, através de aumento de sua absorção por via oral. Trata-se de uma metilxantina, um estimulante do sistema nervoso central estruturalmente relacionado com a teofilina. A cafeína produz estado de alerta mental e tende a corrigir a sonolência. É um adjuvante analgésico, bem absorvido por via oral, com níveis de pico plasmático entre 15 a 45 minutos; sua meia-vida de eliminação é de 4 a 5 horas; seu metabolismo é hepático e a excreção é renal.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**MIGRALIV** é contraindicado em pacientes que apresentem: hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula ou a outros alcaloides do ergot, doenças vasculares periféricas, doença coronariana, hipertensão arterial não controlada, comprometimento severo da função renal ou hepática, hipotensão prolongada, choque, sepse após cirurgia vascular, enxaqueca basilar ou hemiplégica. Devido à presença da dipirona monoidratada na sua formulação, **MIGRALIV** é contraindicado nos casos de discrasias sanguíneas, em pacientes com alergia a pirazonas (p.ex. fenazona, propifenazona) ou pirazolidinas (p.ex. fenilbutazona, oxifembutazona) ou que tenham apresentado agranulocitose em relação a algum destes medicamentos, também em pacientes com doenças metabólicas como porfiria e deficiência congênita da glicose-6-fosfatodesidrogenase. **MIGRALIV** é contraindicado em pacientes que apresentaram broncoespasmo ou outras reações alérgicas (rinite, urticária, angioedema) induzidas pelo ácido acetilsalicílico, paracetamol, ou por outros agentes anti-inflamatórios.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com severo comprometimento da função hepática ou renal.**

Categoria de risco gestacional: X.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

**Contraindicado durante o aleitamento materno.**

Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação. Os alcaloides do ergot inibem a lactação e podem causar ergotismo no neonato.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Atenção: Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.**

**Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.**

**MIGRALIV** deve ser destinado ao tratamento das crises de dor; não sendo indicado para tratamento prolongado ou profilático. Devido a ações estimulantes da cafeína sobre a secreção gástrica, recomenda-se que seu uso em pacientes portadores de gastrite e úlceras gastroduodenais seja feito somente após criteriosa avaliação médica dos riscos e benefícios envolvidos.

Uma vez que ocasionalmente pode ocorrer sedação, o paciente deve evitar dirigir veículos ou operar máquinas.

O uso contínuo de alcaloides do ergot pode resultar em superdosagem crônica e deve ser evitado.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A literatura cita as seguintes interações, apesar de não possuírem significância clínica conhecida:

### Interação Medicamento-Medicamento:

O uso concomitante de **MIGRALIV** com inibidores potentes do CYP3A4, como antirretrovirais (inibidores de protease e de transcriptase reversa), antibióticos macrolídeos (imidazólicos e triazólicos), antifúngicos, antidepressivos (fluoxetina, fluvoxamina e nefazodona), metronidazol e zileuton pode elevar a concentração de ergotamina no plasma, aumentando o risco de ergotismo. A lidocaína e agentes vasoconstritores quando associados ao **MIGRALIV**, podem produzir elevação extrema da pressão arterial. O uso de **MIGRALIV** concomitante com agentes que causam vasoespasmo (como sumatriptam) pode resultar em efeito aditivo, levando a um prolongamento do vasoespasmo. O propranolol pode potencializar a ação vasoconstritora da ergotamina, portanto seu uso associado ao **MIGRALIV** deve ser feito com cautela, apenas sob orientação médica. A nitroglicerina pode elevar a AUC da ergotamina em até 50%, portanto seu uso em pacientes que utilizam **MIGRALIV** demanda cuidado. A associação de **MIGRALIV** com inibidores da recaptação da serotonina (dextfenfluramina e sibutramina) pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica. No caso dos triptanos e de outras medicações contendo derivados do ergot, um intervalo de 24 horas deve ser respeitado entre o uso das duas drogas.

### Interação medicamento-alimento:

Está contraindicada a ingestão de toranja (grapefruit) por pacientes que utilizam **MIGRALIV**, pois esta fruta pode aumentar os níveis séricos de derivados do ergot e, conseqüentemente, aumentar o risco de ergotismo.

### Interação medicamento-sustância química:

A nicotina pode provocar vasoconstrição em alguns pacientes, predispondo a uma resposta isquêmica mais acentuada a terapia com derivados do ergot. Outras drogas como dronedarona, riloncept e tocilizumabe também podem alterar os níveis séricos da ergotamina e requerem monitoração adequada durante o uso concomitante a **MIGRALIV**.

### Interação medicamento-doença:

A di-hidroergotamina foi associada a crises agudas de porfíria e não é considerada segura para uso em pacientes porfíricos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características físicas e organolépticas

Comprimido na cor branca a levemente amarelado, circular, biconvexo e liso.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar 1 a 2 comprimidos ao primeiro sinal de enxaqueca; caso não haja melhora da sintomatologia, ingerir 1 comprimido a cada 30 minutos, até um máximo de 6 comprimidos ao dia. Não utilizar por mais de 10 dias consecutivos.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**MIGRALIV** geralmente é muito bem tolerado. Em estudo realizado com o produto, a minoria dos pacientes apresentou eventos adversos, sendo a grande maioria deles de intensidade leve. Os eventos adversos mais frequentes foram: epigastralgia, sonolência, tontura, náuseas (muito comuns, > 1/10), mialgia, vômitos, parestesias, azia, boca seca, astenia, hipotensão, taquicardia, *rash* cutâneo, sudorese, dor abdominal, confusão mental e dispepsia (comuns, > 1/100 e ≤ 1/10), plenitude gástrica, insônia e diarreia (incomuns, > 1/1.000 e ≤ 1/100). Abaixo se encontram os eventos relacionados a cada um dos componentes isoladamente.

### Di-hidroergotamina

#### Efeitos Cardiovasculares

A di-hidroergotamina, quando associada a heparina, pode levar ao aumento do risco de vasoespasmo. Vasoespasmo ou claudicação resultando em dor nas extremidades foram associadas ao uso da di-hidroergotamina. Taquicardia transitória também foi associada ao uso da di-hidroergotamina. Sintomas de ergotismo devido ao uso de altas doses de di-hidroergotamina (ou uso prolongado) incluem: alterações da circulação manifestadas através de esfriamento da pele, dor muscular severa e estase vascular, que pode resultar em gangrena. Os sintomas são relacionados a vasoconstrição intensa e formação de trombos. Dor precordial, taquicardia sinusal transitória e bradicardia podem ocorrer, assim como hipotensão ou hipertensão. A incidência de vasoconstrição e gangrena parecem ser menores com a di-hidroergotamina que com a ergotamina.

#### Efeitos Dermatológicos

Edemas localizados e pruridos podem ocorrer no ergotismo crônico. Necrose muscular e da pele ocorreram durante o tratamento em conjunto com a heparina para a profilaxia de trombose venosa profunda.

#### Efeitos Endócrinos/Metabólicos

A di-hidroergotamina foi associada a ataques agudos de porfíria e considerada insegura para os pacientes porfíricos.

#### Efeitos Gastrointestinais

A di-hidroergotamina produz reações gastrointestinais com menor frequência que o tartarato de ergotamina. Porém náusea, vômito, desconforto epigástrico e constipação podem ocorrer durante o uso de di-hidroergotamina, particularmente com altas doses e durante administração prolongada.

#### Efeitos Neurológicos

Parestesias em extremidades, fraqueza nas pernas, cefaleia, confusão, sedação e possivelmente convulsões foram associados a altas doses ou uso prolongado de di-hidroergotamina. Esfriamento da pele, dormência e palidez das extremidades são indicativos de ergotismo.

### **Efeitos Oftálmicos**

Miose pode estar presente durante ergotismo crônico.

### **Efeitos Renais**

Falência renal pseudocrônica foi relatada em uma paciente que utilizou 10 mg ao dia de di-hidroergotamina durante 2 semanas e 20 mg em 24 horas.

### **Efeitos Respiratórios**

Alterações pleuropulmonares foram encontradas em 8 pacientes que utilizaram derivados do ergot (incluindo a di-hidroergotamina) por tempo prolongado (de 16 meses a 15 anos). Todos os pacientes apresentaram espessamento pleural ou efusão. Os sintomas foram resolvidos em alguns meses após a suspensão do medicamento.

### **Cafeína**

#### **Efeitos Cardiovasculares**

Cafeína em altas doses (maiores que 250 mg/dia) pode produzir efeitos adversos cardiovasculares como: arritmia cardíaca, rubor facial, palpitações, taquicardia, hipertensão. O consumo intenso de cafeína também está associado a um aumento do risco de infarto do miocárdio. A ingestão moderada de cafeína prolonga significativamente a duração do QRS, porém não a duração da onda P ou a frequência cardíaca.

#### **Efeitos Endócrinos/Metabólicos**

Acidose foi associada ao uso de cafeína. Alterações nos níveis séricos de glicose (hipoglicemia e hiperglicemia) foram observadas em alguns estudos clínicos envolvendo a cafeína. Alterações nos níveis hormonais foram relatadas com o uso da cafeína, incluindo diminuição na biodisponibilidade da testosterona e aumento dos níveis de estrona e de hormônios sexuais ligados a globulinas.

#### **Efeitos Musculoesqueléticos**

Um estudo retrospectivo caso-controle demonstrou que o consumo diário de altas doses de cafeína foi associado a lombalgia crônica.

#### **Efeitos Neurológicos**

Cafeína em altas doses pode causar reações adversas no sistema nervoso central como agitação, excitação, insônia, nervosismo, irritabilidade, tremores e espasmos musculares.

#### **Efeitos Psiquiátricos**

Psicose foi relatada devido ao uso de cafeína.

#### **Efeitos Renais**

Cafeína pode promover diurese com doses acima de 250 mg/dia.

#### **Efeitos no Sistema Reprodutor**

O consumo de cafeína foi associado a diminuição da taxa de concepção.

#### **Efeitos Respiratórios**

Hiperventilação e taquipneia foram associadas ao uso de doses maiores que 250 mg/dia de cafeína.

#### **Outros**

Alterações na voz foram observadas após dose única de 250 mg de cafeína.

### **Dipirona**

Reações hipotensivas transitórias isoladas podem ocorrer ocasionalmente após a administração da dipirona, em casos raros estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea. Reações anafiláticas foram raramente relatadas em pacientes que utilizaram a dipirona, que podem se manifestar com prurido, ardor, rubor, urticária, edema, dispneia, e sintomas gastrintestinais, podendo progredir para formas mais graves como urticária generalizada, angioedema grave, broncoespasmo, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea e choque circulatório. Também podem ocorrer erupções como exantema (raramente) e síndrome de Stevens-Johnson ou Lyell (em casos isolados).

Podem ocorrer raramente leucopenia e, em casos muito raros, agranulocitose ou trombocitopenia. Em casos muito raros, especialmente em pacientes com história de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal, em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados pode ocorrer nefrite intersticial aguda. A dipirona também está entre as drogas que podem desencadear crises agudas em pacientes com porfiria.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### **10. SUPERDOSE**

Os sintomas da superdosagem aguda de ergotamina incluem vertigens, náuseas, vômitos, dor abdominal, fraqueza nas pernas, dor muscular nos membros, diminuição de temperatura, formigamento, dormência e palidez dos dedos, dor precordial, alteração do ritmo cardíaco e/ou da pressão arterial, edema localizado, prurido, insuficiência renal, coloração avermelhada da urina; cefaleia, insônia, agitação, nervosismo, sonolência, confusão mental, convulsões, coma. O tratamento da superdosagem consiste na remoção de **MIGRALIV** pela indução da êmese, lavagem gástrica e tratamento sintomático. A êmese não deve ser induzida se o paciente apresentar sonolência. Pode ser indicado o uso de anticoagulantes e drogas vasodilatadoras.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

### **III - DIZERES LEGAIS**

M.S. nº. 1.0235.1337

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF - SP 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay - Hortolândia/SP - CEP 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA** - Manaus/AM

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/01/2022



**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/04/2020	1326886/20-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	21/12/2017	2312236/17-6	150 - SIMILAR - Registro de Medicamento Similar	26/02/2020	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/ VPS	Comprimidos de 350 mg + 1 mg + 100 mg. Embalagens contendo 12, 20, 40, 60, 200* ou 300** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
18/05/2020	1555855/20-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Comprimidos de 350 mg + 1 mg + 100 mg. Embalagens contendo 12, 20, 40, 60, 200* ou 300** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
23/06/2020	1994850/20-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para atualização de texto de bula para adequação a intercambialidade, conforme a RDC 58/2014	VP/ VPS	Comprimidos de 350 mg + 1 mg + 100 mg. Embalagens contendo 12, 20, 40, 60, 200* ou 300** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
19/04/2021	1496903/21-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações Adversas	VPS	Comprimidos de 350 mg + 1 mg + 100 mg. Embalagens contendo 12, 20, 40, 60, 200* ou 300** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
19/01/2022	0243076/22-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	21/12/2021	8426359/21-8	11024 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	21/12/2021	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos de 350 mg + 1 mg + 100 mg. Embalagens contendo 12, 20, 40, 60, 200* ou 300** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
NA	N/A	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Padronizações internas	VP/VPS	Comprimidos de 350 mg + 1 mg + 100 mg. Embalagens contendo 12, 20, 40, 60, 200* ou 300** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar

