

Naramig
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Comprimidos
2,5mg



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Naramig®
cloridrato de naratriptana

APRESENTAÇÃO

Naramig® comprimidos de 2,5 mg é apresentado em embalagem contendo 2 e 4 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Naramig® contém:

cloridrato de naratriptana..... 2,78 mg

(equivalentes a 2,5mg de naratriptana base)

excipientes* q.s.p..... 1 comprimido

* celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose anidra, estearato de magnésio, metilhidroxipropil celulose, dióxido de titânio, triacetina, óxido de ferro amarelo, laca indigotina, água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Naramig® é indicado para o tratamento agudo de crises de enxaqueca, com ou sem aura.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Naramig® foi avaliada em dois estudos, duplo-cegos, placebo-controlados, em pacientes com diagnóstico de enxaqueca com ou sem aura, segundo os critérios do International Headache Society. O alívio da dor em 4 horas ocorreu em 60-68% dos pacientes tratados e foi significativamente superior ao placebo nos dois estudos. A eficácia sobre os sintomas associados (náuseas, fonofobia e fotofobia) também foi significativamente superior ao placebo em ambos estudos.

Mathew NT et al., Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine – results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Neurology 1997; 49: 1485-1490.

Klassen A et al., Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine – results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Headache 1997; 37: 640-645.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Foi demonstrado que a naratriptana é um agonista seletivo dos receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT₁), que mediam a contração vascular. Esses receptores são encontrados, principalmente, em vasos sanguíneos intracranianos (cerebrais e durais). A naratriptana possui alta afinidade pelos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} clonados de humanos. Supõe-se que o receptor 5-HT_{1B} corresponda ao receptor 5-HT₁ vascular, que media a contração dos vasos sanguíneos intracranianos. A naratriptana tem pouco ou nenhum efeito sobre outros subtipos de receptores 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ e 5-HT₇).

Em animais, a naratriptana contrai seletivamente a circulação arterial da carótida. Essa circulação fornece sangue aos tecidos extracranianos e intracranianos, como as meninges, antagonizando a dilatação e/ou formação de edema nesses vasos, que é tida como o mecanismo subjacente da enxaqueca no ser humano. Além disto, evidências experimentais sugerem que a naratriptana inibe a atividade nervosa do trigêmeo, contribuindo para o bloqueio central da percepção dolorosa. Ambas ações contribuem para a ação antienxaqueca da naratriptana.

O tempo estimado de início de ação terapêutica da naratriptana é de 1 hora, e a eficácia máxima é atingida em 4 horas.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção, distribuição, metabolismo e eliminação: Após administração oral, a naratriptana é absorvida rapidamente, com concentrações plasmáticas máximas (C_{máx}) observadas após duas a três horas. Após a administração de um comprimido de 2,5 mg de naratriptana, a C_{máx} é de aproximadamente 8,3 ng/mL (95% CI: 6,5 a 10,5 ng/mL) em mulheres, e de 5,4 ng/mL (95% CI: 4,7 a 6,1 ng/mL) em homens. A biodisponibilidade oral é de 74% em mulheres e 63% em homens, sem diferenças na eficácia e na tolerabilidade quando em uso clínico. Portanto, não é necessário ajuste de dose de acordo com o sexo.

O volume de distribuição da naratriptana é de 170 L. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (29%). A meia-vida de eliminação média (t_{1/2}) é de seis horas. O clearance médio, após administração intravenosa, foi de 470 mL/min em homens, e 380 mL/min em mulheres. O clearance renal de 220 mL/min é similar em homens e mulheres, e é mais alto do que a taxa de filtração glomerular, sugerindo que a naratriptana sofre secreção ativa nos túbulos renais. A excreção predominante da naratriptana ocorre através da urina, com 50% da dose recuperada como droga inalterada e 30% como metabólitos inativos. *In vitro*, a naratriptana foi metabolizada por uma ampla série de isoenzimas do citocromo P₄₅₀. Consequentemente, não são previstas interações metabólicas significativas com outras drogas (ver Interações Medicamentosas).

Insuficiência renal: A excreção renal é a principal via de eliminação da naratriptana. Por isso, a exposição à naratriptana pode estar aumentada em pacientes com doença renal. Em um estudo os pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina de 18 a 115

mL/min; n=15), pareados por sexo, idade e peso com indivíduos saudáveis (n=8) I apresentaram aumento de aproximadamente 80% no $t_{1/2}$, e redução de aproximadamente 50% no clearance (ver Posologia e Modo de usar).

Insuficiência hepática: O fígado desempenha um papel menor no clearance da naratriptana administrada por via oral. Em um estudo com homens e mulheres com insuficiência hepática (grau Child-Pugh A ou B; n=8), pareados por sexo, idade e peso, com indivíduos saudáveis que receberam naratriptana por via oral, os pacientes com insuficiência hepática apresentaram um aumento de aproximadamente 40% no $t_{1/2}$, e uma redução de aproximadamente 30% no clearance (ver Posologia e Modo de usar).

Variações de acordo com o sexo: Tanto a área sob a curva (ASC) quanto a $C_{\text{máx}}$ foram, aproximadamente, 35% menores em homens quando comparados às mulheres. Entretanto, não houve diferenças na eficácia e na tolerabilidade durante o uso clínico. Assim, não é necessário um ajuste de dose relacionado ao sexo (ver Posologia e Modo de usar).

Idosos: Em um mesmo estudo, pacientes idosos saudáveis (n=12) mostraram decréscimo de 26% no clearance em relação a pacientes jovens saudáveis (n=12) (ver Posologia e Modo de usar).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Naramig® é contraindicado em indivíduos com conhecida hipersensibilidade à naratriptana ou a qualquer componente da fórmula.

Naramig® não deve ser usado por pacientes com antecedentes de infarto agudo do miocárdio ou cardiopatia isquêmica, angina de Prinzmetal/vasoespasmo coronariano, doença vascular periférica ou por pacientes com sintomas ou sinais compatíveis com cardiopatia isquêmica.

Naramig® não deve ser administrado em pacientes com histórico de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório.

Naramig® é contraindicado para pacientes com hipertensão grave não controlada e pacientes com grave insuficiência hepática ou renal.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com antecedentes de infarto agudo do miocárdio ou cardiopatia isquêmica, angina de Prinzmetal/vasoespasmo coronariano, doença vascular periférica ou por pacientes com sintomas ou sinais compatíveis com cardiopatia isquêmica.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com histórico de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência renal grave.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipertensão grave não controlada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Naramig® deve ser usado somente quando há diagnóstico claro de enxaqueca.

O produto não é indicado para o controle da enxaqueca hemiplégica, basilar ou oftalmoplégica.

Assim como com outras terapias agudas para enxaqueca, antes de tratar pacientes sem diagnóstico prévio de enxaqueca ou pacientes com enxaqueca com sintomas atípicos, deve-se excluir outras condições neurológicas potencialmente graves. Esses pacientes podem estar em risco de eventos cerebrovasculares (por exemplo, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório).

Assim como se aplica a outros agonistas dos receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT₁), a naratriptana não deve ser administrada em pacientes pertencentes ao grupo de risco de doenças cardíacas sem avaliação prévia de doença cardiovascular subjacente. Esse grupo inclui mulheres após a menopausa, homens acima de 40 anos de idade e pacientes com fatores de risco para doenças coronarianas. Se ocorrerem sintomas sugestivos de cardiopatia isquêmica, deve ser feita a avaliação adequada (ver Reações Adversas).

Síndrome serotoninérgica (incluindo estudo mental alterado, instabilidade autonômica e anormalidades neuromusculares) tem sido relatada devido ao uso concomitante de triptanos com inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) / inibidores de recaptação da serotonina e da noradrenalina (IRSN). Se o tratamento com naratriptana e um ISRS/IRSN for necessário, é recomendada a observação apropriada do paciente (ver Interações Medicamentosas).

A administração concomitante de ergotamina, derivados da ergotamina (inclusive metisergida) ou qualquer triptano/agonista 5-HT₁ com Naramig® não é recomendada. Entretanto, a coadministração de naratriptana com ergotamina, diidroergotamina ou sumatriptana não resultou em efeitos clinicamente significativos na pressão arterial, na frequência cardíaca ou no ECG e não afetou a farmacocinética da naratriptana.

A naratriptana possui um grupamento sulfonamídico na molécula. Portanto, teoricamente, existe risco de reações de hipersensibilidade em pacientes com conhecida hipersensibilidade às sulfonamidas.

Deve-se evitar exceder a dose máxima recomendada de naratriptana. O uso excessivo de tratamentos para enxaqueca aguda foi associado à exacerbção da dor de cabeça em pacientes suscetíveis. A interrupção do tratamento pode ser necessária.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O paciente deve ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas, pois pode ocorrer sonolência como consequência da enxaqueca ou do tratamento com Naramig®.

Gravidez e lactação

A segurança do uso de naratriptana em mulheres grávidas não foi estabelecida. A avaliação de estudos em animais não indicou nenhum efeito teratogênico direto nem efeitos nocivos sobre o desenvolvimento peri ou pós-natal. Como os estudos em animais nem sempre refletem a resposta em humanos, a administração de naratriptana somente deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer possível risco para o feto.

A naratriptana e/ou seus metabólitos são secretados no leite de ratas lactantes. Portanto, deve haver cautela ao decidir administrar Naramig® em mulheres que estejam amamentando.

Categoria C de risco na gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Síndrome serotoninérgica (incluindo estado mental alterado, instabilidade autonômica e anormalidades neuromusculares) tem sido relatada devido ao tratamento concomitante de triptanos com ISRS/IRSN (ver Advertências e Precauções).

Não há evidências de interação farmacocinética entre naratriptana e betabloqueadores, antidepressivos tricíclicos, ISRS, álcool ou alimentos. A naratriptana não inibe a enzima monoaminoxidase, portanto não são previstas interações com os inibidores dessa enzima. Além disso, o metabolismo limitado da naratriptana e a ampla gama de isoenzimas do citocromo P₄₅₀ envolvidas sugerem que são pouco prováveis interações medicamentosas significativas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

O produto deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Comprimidos revestidos verdes, biconvexos, no formato da letra D, gravados em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

Naramig® deve ser administrado, preferencialmente, tão logo se inicie uma crise de enxaqueca, mas também é eficaz quando tomado algum tempo após a instalação da crise. Naramig® não deve ser usado profilaticamente. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros e com água.

Posologia

Adultos: A dose recomendada para adultos é de um comprimido de 2,5 mg. A dose total não deve ultrapassar dois comprimidos de 2,5 mg em um período de 24 horas.

Se os sintomas da enxaqueca recidivarem, após uma resposta inicial, uma segunda dose pode ser tomada desde que haja um intervalo mínimo de 4 horas entre as duas doses. Se um paciente não responder à primeira dose, é pouco provável que uma segunda dose apresente benefício substancial, na mesma crise.

Naramig® pode ser administrado nas próximas crises de enxaqueca, considerando que a dose máxima não deve ultrapassar dois comprimidos de 2,5mg em 24 horas..

Adolescentes (12 a 17 anos): A eficácia da naratriptana nessa faixa de idade ainda não foi demonstrada e, portanto, seu uso não é recomendado. Em um estudo clínico em adolescentes, foi observada uma resposta muito alta ao placebo.

Crianças (com menos de 12 anos): Ainda não há dados disponíveis a respeito do uso da naratriptana em crianças com menos de 12 anos de idade. Portanto, seu uso nesse grupo de pacientes não é recomendado.

Idosos (com mais de 65 anos): A segurança e a eficácia da naratriptana em indivíduos com mais de 65 anos de idade ainda não foram avaliadas. Portanto, seu uso não é recomendado. Há um decréscimo no clearance com a idade (ver Propriedades farmacocinéticas).

Pacientes com insuficiência renal: A dose diária máxima em pacientes com insuficiência renal é de um único comprimido de 2,5 mg. O uso da naratriptana é contraindicado para pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 15mL/min) (ver Contraindicações e Propriedades farmacocinéticas).

Pacientes com insuficiência hepática: A dose máxima diária em pacientes com insuficiência hepática é de um único comprimido de 2,5 mg. O uso da naratriptana é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* grau C) (ver Contraindicações e Propriedades farmacocinéticas).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências dos eventos muito comuns, comuns e incomuns foram determinadas a partir de estudos clínicos. A identificação de reações adversas muito raras derivam de dados do sistema de farmacovigilância pós-comercialização.

Dados de estudos clínicos

Em doses terapêuticas de Naramig®, a incidência de efeitos colaterais reportada em estudos clínicos foi similar à do placebo.

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):

- Parestesia (dormência). Esse sintoma é normalmente de curta duração, mas pode ser grave e afetar qualquer parte do corpo, incluindo o tórax e a garganta;
- Náuseas e vômitos. A relação desses sintomas com a naratriptana não está estabelecida;
- Dor e sensação de calor. Esses sintomas são normalmente de curta duração, mas podem ser graves e afetar qualquer parte do corpo, incluindo o tórax e a garganta.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

- Sensações de peso, pressão ou aperto. Esses sintomas são normalmente de curta duração, mas podem ser graves e afetar qualquer parte do corpo, incluindo o tórax e a garganta.

Dados de farmacovigilância pós-comercialização

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e < 1000):

- Sonolência.

Reações muito raras ($< 1/10.000$):

- Reações de hipersensibilidade, variando de hipersensibilidade cutânea a anafilaxia; vasoespasma arterial coronariano, alterações eletrocardiográficas isquêmicas transitórias, angina e infarto do miocárdio;
- Isquemia vascular periférica;
- Colite isquêmica.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A administração de uma dose elevada (25 mg) de naratriptana em um paciente saudável do sexo masculino elevou a pressão sanguínea em 71 mmHg, resultando em sensação de cabeça vazia, tensão no pescoço, cansaço e perda da coordenação. A pressão sanguínea retornou à linha basal oito horas após a dosagem, sem outra intervenção farmacológica.

Tratamento: Se ocorrer superdosagem com naratriptana, o paciente deve ser monitorado por pelo menos 24 horas e devem ser aplicadas as medidas de suporte habituais. Ainda não se conhece o efeito da hemodiálise ou da diálise peritoneal sobre a concentração plasmática da naratriptana.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0259

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
189 Grunwaldzka Street, 60-322, Poznan – Polônia

Registrado, Importado e Embalado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10
Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Naramig_com rev_GDS12_IPI05_L0186



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
06/06/2013	0449186136	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2013	0449186136	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	2,5 mg com rev ct bl al / al x 4
29/08/2013	0723137137	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2013	0723137137	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2013	O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Atualização de Dizeres Legais Advertências e Precauções Reações Adversas	VP e VPS	2,5 mg com rev ct bl al / al x 4
13/09/2013	0774689130	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2013	0774689130	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2013	Identificação do medicamento O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento ? Posologia e modo de uso	VP e VPS	2,5 mg com rev ct bl al / al x 4
05/12/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2014	Identificação do medicamento	VP e VPS	2,5 mg com rev ct bl al / al x 2 2,5 mg com rev ct bl al / al x 4