

Cloridrato de naratriptana

Germéd Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

2,5 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cloridrato de naratriptana

APRESENTAÇÕES

Cloridrato de naratriptana 2,5mg. Contém 2, 4, 6, 10, 12, 20, 40* e 60** comprimidos revestidos.

*Embalagem Fracionável

**Embalagem Hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de naratriptana* 2,8 mg

Excipiente** q.s.p..... 1 comprimido revestido

* equivalente a 2,5mg de naratriptana

** lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, corante alumínio laca azul 2, óxido de ferro amarelo, água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cloridrato de naratriptana é indicado para o tratamento agudo de crises de enxaqueca, com ou sem aura.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de cloridrato de naratriptana 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 derais). 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) 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_{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

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

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

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

Cloridrato de naratriptana 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/vasoespasma 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

Cloridrato de naratriptana 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 estado 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 cloridrato de naratriptana 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 exacerbação 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 cloridrato de naratriptana.

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 cloridrato de naratriptana 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

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto:
Comprimido revestido na cor verde, oblongo e biconvexo.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

Cloridrato de naratriptana 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. Cloridrato de naratriptana 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.

Cloridrato de naratriptana 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 cloridrato de naratriptana, 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 $< 1/1000$):

- Sonolência.

Reações muito raras ($< 1/10.000$):

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

Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à 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

Registro M.S. nº. 1.0583.0706

Farm. Resp.: Dra. Maria Geisa P. de Lima e Silva

CRF - SP nº 8.082

Registrado por: GERMED FARMACÊUTICA LTDA.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay / Hortolândia - SP

CEP: 13.186-901- CNPJ: 45.992.062/0001-65

Indústria Brasileira

Fabricado por: EMS S/A

Hortolândia - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC 0800-747-6000

www.germedpharma.com.br



Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0732852/13-4	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	02/09/2013	02/09/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.
NA	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/11/2013	27/11/2013	Atualização dos itens da bula de acordo com o medicamento referência I - Identificação do medicamento Atualização dos itens 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e modo de uso 9. Reações Adversas.