

Naramig®

cloridrato de naratriptana



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

Comprimidos revestidos

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cloridrato de naratriptana (equivalente a 2,5mg de naratriptana base) 2,78 mg

excipientes (celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose anidra, estearato de magnésio, metilhidroxipropil celulose, dióxido de titânio, triacetina, óxido de ferro amarelo, laca indigotina, água purificada) q.s.p.....1 comprimido.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Naramig® é indicado para o tratamento agudo de crises de enxaqueca, com ou sem aura.

Cuidados de armazenamento: mantenha o produto em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade: o prazo de validade é de 36 meses, contados a partir da data de fabricação, que se encontra impressa na embalagem externa do produto com o número de lote. Não utilize medicamentos que estejam fora do prazo de validade, pois o efeito desejado pode não ser obtido.

Gravidez e lactação: informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se você estiver amamentando.

Cuidados de administração: Naramig® deve ser utilizado somente quando houver um diagnóstico claro de enxaqueca. Não está indicado para a profilaxia, nem para o tratamento da dor de cabeça comum. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como dor, sensação de formigamento e calor, sensação de peso, pressão ou tensão no peito, náuseas e vômitos após o uso da medicação.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante de outras substâncias: informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. A administração concomitante de ergotamina, derivados da ergotamina (inclusive metisergida) ou sumatriptana não é recomendada, como ocorre com todos os medicamentos da família dos triptanos.

Contra-indicações e precauções: o uso de **Naramig®** é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Capacidade de dirigir e operar máquinas: existem dados disponíveis sugerindo que **Naramig®** pode influenciar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas por ocasionar sonolência como conseqüência da enxaqueca em si. Portanto, consulte seu médico antes de iniciar o tratamento com **Naramig®**.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Foi demonstrado que a naratriptana é um agonista seletivo dos receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT₁), que mediam a contração vascular. Estes receptores são encontrados principalmente em vasos sangüíneos intracranianos (cerebrais e durais). A naratriptana possui uma alta afinidade pelos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} clonados de humanos. Supõe-se que o receptor 5-HT_{1B} corresponde ao receptor 5-HT₁ vascular, que media a contração de vasos sangüíneos 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. Esta circulação fornece sangue aos tecidos extracranianos e intracranianos, como as meninges, antagonizando a dilatação e/ou formação de edema nestes vasos, que é tida como o mecanismo subjacente da enxaqueca no ser humano. Além disto, as 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 anti-enxaqueca da naratriptana.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção, distribuição, metabolismo e eliminação: após a administração oral, a naratriptana é absorvida rapidamente, com concentrações plasmáticas máximas observadas após 2-3 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 6,1ng/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 o 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 6 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 de 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. Conseqüentemente, 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 isto, a exposição a naratriptana pode estar aumentada em pacientes com doença renal. Pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina 18 a 115 mL/min; n=15), semelhantes quanto ao sexo, à idade e ao peso foram comparados com indivíduos sadios (n=8) em um estudo. Os pacientes com insuficiência renal apresentaram um aumento de aproximadamente 80% no t_{1/2}, e uma redução de aproximadamente 50% no *clearance* (Ver *Posologia*).

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), semelhantes quanto ao sexo, a idade e ao peso comparados com indivíduos sadios 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*).

Variações de acordo com o sexo: tanto a área sob a curva (ASC) como a C_{máx} foram, aproximadamente, 35% menores em homens quando comparado às mulheres; entretanto, não houve diferenças na eficácia e tolerabilidade durante o uso clínico. Desta forma, não é necessário um ajuste de dose relacionado ao sexo (Ver *Posologia*).

Pacientes idosos: em um mesmo estudo, pacientes idosos saudáveis (n=12) mostraram um decréscimo de 26% no *clearance* em relação a pacientes jovens saudáveis (n=12) (Ver *Posologia*).

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

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

CONTRA-INDICAÇÕES

Naramig® é contra-indicado em indivíduos com conhecida hipersensibilidade a 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 / vasoespasmos 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 contra-indicado em pacientes com hipertensão grave não controlada e em pacientes com grave insuficiência hepática ou renal.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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

O produto não é indicado para o controle da enxaqueca hemipléica, basilar ou oftalmopléica.

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. Estes 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 uma avaliação prévia de doença cardiovascular subjacente. Estes pacientes incluem 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 uma avaliação adequada (veja *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 seletivos de recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRN). Se o tratamento com naratriptana e um ISRS/ISRN é necessário, é recomendada uma observação apropriada do paciente (veja *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 co-administração 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 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 a exacerbação da dor de cabeça em pacientes suscetíveis. A interrupção do tratamento pode ser necessária.

Gravidez: a segurança do uso de naratriptana em mulheres grávidas não foi estabelecida. A avaliação de estudos em animais não indicou nenhum efeito teratogênico direto ou quaisquer 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.

Lactação: 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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: o paciente deve ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas, pois pode ocorrer sonolência como consequência da enxaqueca.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

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

Não há evidências de interação farmacocinética entre a naratriptana e beta-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, álcool ou alimentos. A naratriptana não inibe a enzima monoaminoxidase, portanto não são previstas interações com os inibidores desta enzima. Além disto, o metabolismo limitado da naratriptana e a ampla gama de isoenzimas do citocromo P₄₅₀ envolvidas, sugerem que são pouco prováveis interações medicamentosas significativas.

REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas são listadas abaixo por classe do sistema orgânico e frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito rara ($< 1/10000$). As frequências dos eventos muito comuns, comuns e incomuns foram determinados a partir de estudos clínicos. A identificação de reações adversas muito raras derivam de dados do sistema de farmacovigilância pós-comercialização.

Estudos clínicos

Em doses terapêuticas de **Naramig®** a incidência de efeitos colaterais reportada em estudos clínicos foi similar ao placebo.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: parestesia (dormência).

Este sintoma é normalmente de curta duração, pode ser grave e pode afetar qualquer parte do corpo incluindo o tórax e a garganta.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea, vômito.

Ocorreu em alguns pacientes, porém a relação com a naratriptana não está estabelecida.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo

Incomum: sensação de peso.

Este sintoma é normalmente de curta duração, pode ser grave e pode afetar qualquer parte do corpo incluindo o tórax e a garganta.

Distúrbios gerais

Os seguintes sintomas são normalmente de curta duração, podem ser graves e podem afetar qualquer parte do corpo incluindo o tórax e a garganta.

Comuns: dor e sensação de calor.

Incomuns: sensação de peso ou aperto.

Dados de farmacovigilância pós-comercialização

Distúrbios do sistema imune

Muito rara: reações de hipersensibilidade, variando de hipersensibilidade cutânea a anafilaxia.

Distúrbios cardíacos

Muito raras: vasoespasma arterial coronariano, alterações eletrocardiográficas isquêmicas transitórias, angina e infarto do miocárdio.

Distúrbios vasculares

Muito rara: isquemia vascular periférica.

Distúrbios gastrintestinais

Muito rara: colite isquêmica.

POSOLOGIA

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

Adultos: A dose recomendada para adultos (18-65 anos) é de um comprimido de 2,5 mg. Se os sintomas da enxaqueca recidivarem, uma segunda dose pode ser tomada, contanto que o intervalo entre as doses seja de no mínimo 4 horas. A dose total não deve ultrapassar dois comprimidos de 2,5 mg em um período de 24 horas. 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 em crises de enxaqueca subseqüentes.

Uso em adolescentes (12 a 17 anos): a eficácia da naratriptana nesta faixa de idade ainda não foi demonstrada e, portanto, o 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 de naratriptana em crianças com menos de 12 anos de idade e, portanto, o seu uso neste 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 e, portanto, o seu uso não é recomendado. Há um decréscimo no *clearance* com a idade (Ver *Propriedades Farmacocinéticas*).

Insuficiência renal: a dose diária máxima total em pacientes com insuficiência renal é de um único comprimido de 2,5 mg. O uso da naratriptana é contra-indicado em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 15mL/min) (Ver *Contra-indicações e Propriedades farmacocinéticas*).

Insuficiência hepática: a dose total máxima diária, em pacientes com insuficiência hepática é de um único comprimido de 2,5 mg. O uso da naratriptana é contra-indicado em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* grau C) (Ver *Contra-indicações e Propriedades farmacocinéticas*).

SUPERDOSAGEM

A administração de uma dose elevada (25 mg) de naratriptana em um paciente saudável do sexo masculino elevou a pressão sangüínea em 71 mmHg, resultando em sensação de cabeça vazia, tensão no pescoço, cansaço e perda da coordenação. A pressão sangüínea retornou para a linha basal 8 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.

Nº de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited – Ware – Inglaterra.

Importado por:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

MS: 1.0107.0259

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ Nº 5522

Versão: GDS 10_IPI04

Data: 13/03/2007

BL_naramig_com_GDS10_IPI04_v6

**Serviço de Atendimento ao
Consumidor
0800 701 22 33
Discagem Direta Gratuita**