RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Naramig 2,5 mg comprimido revestido por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 2,5 mg de naratriptano (sob a forma de cloridrato de naratriptano).

Excipiente com efeito conhecido:

Lactose anidra 94,07 mg/comprimido revestido por película

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, verdes, em forma de D, biconvexos com gravação GX CE5 numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento agudo da fase de cefaleia nas crises de enxaqueca com ou sem aura.

4.2 Posologia e modo de administração

Naramig deve ser administrado tão cedo quanto possível após o início da cefaleia da crise de enxaqueca, mas é igualmente eficaz se administrado numa fase mais tardia.

Naramig não deve ser usado como profilático.

Posologia

Adultos (18-65 anos de idade)
A dose recomendada de Naramig é de um comprimido de 2,5 mg.

Se após resposta inicial houver reincidência dos sintomas de enxaqueca, pode ser tomada uma segunda dose com um intervalo mínimo de quatro horas entre cada administração. A dose total em 24 horas não deverá ser superior a dois comprimidos de 2,5 mg.

Se o doente não responder à primeira dose de Naramig comprimidos não deverá tomar uma segunda dose para a mesma crise de enxaqueca, visto não ter obtido benefício com a primeira. Naramig pode ser administrado em crises de enxaqueca subsequentes.

Adolescentes (12-17 anos de idade)
Num ensaio clínico em adolescentes foi observada uma resposta muito elevada ao placebo. A eficácia do naratriptano nesta população não foi demonstrada, pelo que não se recomenda a sua utilização neste grupo etário.

Crianças (idade inferior a 12 anos)
Naramig comprimidos não é recomendado em crianças com idade inferior a 12 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Idosos (idade superior a 65 anos)
A segurança e eficácia do naratriptano não foi avaliada em indivíduos com idade superior a 65 anos, pelo que não se recomenda a sua utilização neste grupo etário.

Compromisso renal
A dose total máxima diária em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado é de um único comprimido de 2,5 mg. A administração de naratriptano está contraindicada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático
A dose total máxima diária em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado é de um único comprimido de 2,5 mg. A administração de naratriptano está contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

Modo de administração

Os comprimidos de Naramig devem ser deglutidos inteiros com água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História de enfarte do miocárdio, doença cardíaca isquémica, angina de Prinzmetal/vasospasmo coronário, doença vascular periférica, doentes com sintomas ou sinais consistentes com doença cardíaca isquémica.

História de acidente vascular cerebral (AVC) ou de crise isquémica transitória (CIT).

Hipertensão moderada ou grave, hipertensão ligeira não controlada.

Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 15 ml/min) ou compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C).

Administração concomitante de ergotamina, derivados da ergotamina (incluindo metisergide) e de qualquer triptano/agonista dos recetores 5-hidroxitriptamina1 (5-HT1) com naratriptano.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Naratriptano só deve ser administrado após diagnóstico evidente de enxaqueca.

Naratriptano não está indicado no tratamento da enxaqueca hemiplégica, basilar ou oftalmoplégica.

Como com outras terapêuticas agudas para a enxaqueca, antes de se iniciar o tratamento de cefaleias em doentes não previamente diagnosticados com enxaqueca e em doentes com enxaquecas que apresentem sintomas atípicos, deve haver o cuidado de excluir outras situações neurológicas potencialmente graves. Deverá ter-se em consideração que os doentes com enxaqueca podem exibir risco para certos eventos vasculares cerebrais (por ex.: AVC ou CIT).

A segurança e eficácia do naratriptano quando administrado durante a fase de aura, prévia ao início da crise de enxaqueca, está ainda por estabelecer.

Tal como outros agonistas dos recetores 5-HT1, o naratriptano não deverá ser administrado a doentes com fatores de risco para doença cardíaca isquémica, incluindo fumadores ou utilizadores de terapêutica de substituição de nicotina sem prévia avaliação cardiovascular (ver secção 4.3). Deverá ser dada especial atenção a mulheres na pós-menopausa e a homens com idade superior a 40 anos com estes fatores de risco. No entanto, estas avaliações poderão não identificar todos os indivíduos com doença cardíaca, tendo ocorrido, em casos muito raros, episódios cardíacos graves em doentes sem doença cardiovascular subjacente, após a administração de agonistas 5-HT1.

Após administração, o naratriptano pode estar associado a sintomas transitórios incluindo dor torácica e aperto que pode ser intenso e envolver a garganta (ver secção 4.8). Quando estes sintomas forem indicadores de doença cardíaca isquémica, deve suspender-se o tratamento com naratriptano e deverá ser feita uma avaliação adequada (ver secção 4.8).

Naratriptano contém um componente sulfonamídico, pelo que existe um risco teórico de reações de hipersensibilidade nos doentes com hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas.

A dose recomendada de naratriptano não deve ser excedida.

Foi notificada síndrome serotoninérgica (incluindo estados mentais alterados, instabilidade autonómica e alterações neuromusculares) após tratamento concomitante com triptanos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSNs). Caso o tratamento concomitante com naratriptano e um ISRS ou IRSN seja clinicamente necessário, é aconselhável a observação adequada do doente, em particular durante o início do tratamento, com o

aumento das doses ou quando se adiciona outra terapêutica serotoninérgica (ver secção 4.5).

Os efeitos indesejáveis podem ser mais frequentes durante a utilização concomitante de triptanos e preparações à base de plantas contendo Erva de São João (Hypericum perforatum).

O uso prolongado de qualquer tipo de medicamentos para a cefaleia poderá agravar os sintomas. Se esta situação ocorrer ou se se suspeitar a sua ocorrência, deverá ser obtido aconselhamento médico e o tratamento deverá ser interrompido. O diagnóstico de cefaleia por sobreutilização de medicamentos deverá ser suspeitado em doentes que tenham cefaleias frequentes ou diárias, apesar da (ou devido à) utilização regular de medicamentos para as cefaleias.

Este medicamento contém lactose anidra. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Naramig contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os ensaios clínicos não revelaram interações com álcool ou alimentos.

O naratriptano não inibiu as enzimas da monoaminoxidase in vitro, pelo que não foram efetuados estudos de interações in vivo com inibidores destas enzimas.

Estudos in vitro demonstraram que uma grande variedade de isoenzimas do citocromo P450 estão envolvidas no metabolismo limitado do naratriptano, não sendo, portanto, provável a ocorrência de interações medicamentosas metabólicas significativas envolvendo especificamente o sistema enzimático do citocromo P450 (ver secção 5.2.).

Nos estudos clínicos não houve evidência de interações com bloqueadores beta, antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos de recaptação da serotonina.

Os contracetivos orais diminuem a depuração total do naratriptano em 30% e o tabaco aumenta a depuração total em 30%, no entanto não são necessários ajustes de dose.

Considerando que 60% da dose de naratriptano é excretada por via renal, com secreção renal ativa representando aproximadamente 30% da depuração total, poderão ocorrer interações com outros fármacos também secretados por via renal. No entanto, devido ao perfil de segurança do naratriptano, a inibição da sua secreção será de menor importância, enquanto que a possibilidade do naratriptano inibir outros fármacos ativamente secretados deverá ser considerada.

Existem dados limitados sobre interações com ergotamina, formulações contendo ergotamina, di-hidro-ergotamina (DHE) ou sumatriptano. O risco aumentado de

vasospasmo coronário é uma possibilidade teórica com a administração concomitante destes fármacos e de agonistas dos recetores 5-HT1 (ver secção 4.3).

Após administração de naratriptano, deverão decorrer pelo menos 24 horas até administração de uma formulação com ergotamina ou de qualquer triptano/agonista dos recetores 5-HT1. Do mesmo modo, deverão decorrer pelo menos 24 horas entre a administração de uma formulação contendo ergotamina e a administração de naratriptano.

Têm sido notificados casos de doentes com sintomas compatíveis com síndrome serotoninérgica (incluindo estados mentais alterados, instabilidade autonómica e anomalias neuromusculares) após a utilização de inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSNs) e triptanos (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
A avaliação dos estudos experimentais no animal não indica efeitos teratogénicos diretos. No entanto, foram observados, no coelho, atrasos na ossificação fetal e possíveis efeitos na viabilidade do embrião.

A informação pós-comercialização proveniente de registos prospetivos de gravidez documentou resultados da gravidez em menos de 60 mulheres expostas ao naratriptano. Devido ao pequeno volume da amostra, não se podem tirar conclusões definitivas relativamente ao risco de defeitos congénitos após exposição ao naratriptano.

A administração de naratriptano na gravidez deverá ser considerada apenas se o benefício esperado para a mãe justificar qualquer possível risco para o feto.

Amamentação
O naratriptano e/ou metabolitos relacionados com o medicamento são excretados no leite de ratos fêmea em aleitamento. Foram observados efeitos transitórios no desenvolvimento pré e pós-natal do rato recém-nascido, apenas a níveis de exposição materna superiores ao máximo de exposição humana. Não foram efetuados estudos para determinar a transferência do naratriptano para o leite da mulher a amamentar. A exposição do lactente pode ser minimizada evitando a amamentação durante 24 horas após o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Pode ocorrer torpor como resultado da enxaqueca ou do seu tratamento com naratriptano. Recomenda-se precaução aquando da realização de tarefas de perícia tais como conduzir ou trabalhar com máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Alguns dos sintomas notificados como efeitos adversos podem fazer parte da própria crise de enxaqueca.

Os efeitos indesejáveis estão classificados sob títulos de frequência, utilizando-se para tal a seguinte convenção: frequentes (≥ 1/100, <1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000, <1/100); raros (≥ 1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000).

Doenças do sistema imunitário	
Raros	Anafilaxia
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Sensação de formigueiro, tonturas, torpor
Raros	Sonolência
Afeções oculares	
Pouco frequentes	Perturbações visuais
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Bradicardia, taquicardia, palpitações
Muito raros	Vasospasmo coronário, angina, enfarte do miocárdio
Vasculopatias	
Muito raros	Isquémia vascular periférica
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Náuseas, vómitos
Raros	Colite isquémica
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Raros	Erupções cutâneas, urticária, prurido, edema facial
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Sensação de calor, mal-estar/fadiga
Pouco frequentes	Dor, sensação de peso, pressão ou aperto. Estes sintomas são geralmente transitórios, mas podem ser intensos e afetar qualquer parte do corpo, incluindo o tórax e a garganta
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequentes	Aumento na pressão arterial, em aproximadamente 5 mmHg (sistólica) e 3 mmHg (diastólica), até 12 horas após administração.

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 através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo.

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

A administração de uma dose elevada de 25 mg de naratriptano a um indivíduo saudável do sexo masculino, provocou um aumento da pressão arterial de até 71 mmHg e efeitos adversos, incluindo sensação de cabeça leve, tensão no pescoço, fadiga e descoordenação. Após 8 horas sem qualquer intervenção farmacológica, os valores da pressão arterial voltaram ao normal.

Desconhece-se o efeito da hemodiálise ou da diálise peritoneal nas concentrações plasmáticas de naratriptano.

Tratamento
Se ocorrer sobredosagem com naratriptano, o doente deverá ser monitorizado durante pelo menos 24 horas, procedendo-se ao tratamento de suporte padrão apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.11 – Sistema Nervoso Central. Medicamentos usados na enxaqueca, código ATC: N02CC02.

Mecanismo de ação
Foi demonstrado que o naratriptano é um agonista seletivo dos recetores da 5-hidroxitriptamina1 (5-HT1), mediadores da contração vascular. O naratriptano tem elevada afinidade para os recetores humanos clonados 5-HT1B e 5-HT1D; o recetor 5-HT1B corresponde ao recetor vascular 5-HT1, mediador da contração dos vasos sanguíneos intracranianos. O naratriptano tem pouco ou nenhum efeito nos outros subtipos de recetores 5-HT (5-HT2, 5-HT3, 5-HT4 e 5-HT7).

No animal, o naratriptano contrai a circulação da artéria carótida; além disso, os estudos no animal sugerem que o naratriptano inibe a atividade do nervo trigémio.

Ambas as ações poderão contribuir para a ação antienxaqueca do naratriptano no ser humano.

Eficácia clínica
Nos ensaios clínicos, o início de eficácia verificou-se até uma hora e a eficácia máxima atingiu-se em 4 horas. A eficácia inicial de 2,5 mg de naratriptano foi ligeiramente inferior à de 100 mg de sumatriptano. No entanto, a eficácia durante 24 horas foi semelhante para ambos os fármacos e a incidência de efeitos adversos nos ensaios clínicos foi ligeiramente inferior após administração de 2,5 mg de naratriptano do que após 100 mg de sumatriptano. Não se efetuaram estudos comparativos entre 2,5 mg de naratriptano e 50 mg de sumatriptano.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após administração oral, o naratriptano é absorvido e as concentrações plasmáticas máximas são observadas após 2 a 3 horas. As concentrações plasmáticas máximas após administração de um comprimido de 2,5 mg de naratriptano são de, aproximadamente, 8,3 ng/ml (IC 95%: 6,5 a 10,5 ng/ml) na mulher e de 5,4 ng/ml (IC 95%: 4,7 a 6,1 ng/ml) no homem.

A biodisponibilidade oral é de 74% na mulher e de 63 % no homem, sem que se verifiquem diferenças na eficácia e tolerabilidade clínicas, não sendo por isso necessário ajuste da dose relacionado com o género.

Distribuição
O volume de distribuição do naratriptano é de 170 litros. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (29%).

Biotransformação
Após administração intravenosa a depuração média foi de 470 ml/min no homem e de 380 ml/min na mulher. A depuração renal é semelhante na mulher e no homem, 220 ml/min, e é superior à taxa de filtração glomerular, o que sugere secreção renal ativa. O naratriptano é excretado principalmente na urina, com 50% da dose recuperada sob a forma inalterada e 30% como metabolitos inativos. In vitro, o naratriptano foi metabolizado por uma grande variedade de isoenzimas do citocromo P450. Consequentemente, não se preveem interações metabólicas significativas com o naratriptano (ver secção 4.5).

O naratriptano não inibe as enzimas do citocromo P450. Desconhece-se se terá algum potencial indutor nas isoenzimas humanas embora, no rato, tenha demonstrado não provocar alterações significativas na expressão das isoenzimas do citocromo P450 hepático.

Eliminação
A semivida de eliminação média (t1/2) é de 6 horas.

Populações de doentes especiais

Idosos
Num mesmo estudo, observou-se uma diminuição de 26% na depuração e um aumento de 30% na AUC em idosos saudáveis (n = 12), comparativamente aos valores obtidos em jovens saudáveis (n = 12) (ver secção 4.2).

Género
A AUC e a Cmax do naratriptano no homem foram aproximadamente 35% inferiores aos determinados na mulher, possivelmente devido ao uso concomitante de contracetivos orais. No entanto, não foram observadas diferenças quanto à eficácia e tolerabilidade clínicas, pelo que não é necessário ajuste da dose relacionado com o género (ver secção 4.2).

Compromisso renal
A excreção renal é a principal via de eliminação do naratriptano, pelo que a exposição ao naratriptano poderá estar aumentada nos doentes renais. Num estudo efetuado em homens e mulheres com compromisso renal (depuração da creatinina 18 a 115 ml/min; n = 15) comparados por sexo, idade e peso com indivíduos saudáveis (n = 8), detetou-se um aumento de aproximadamente 80% no t1/2 e uma diminuição de aproximadamente 50% na depuração de doentes com compromisso renal (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
O fígado desempenha um papel menor na depuração do naratriptano administrado por via oral. Num estudo efetuado em homens e mulheres com compromisso hepático (Child-Pugh grau A ou B, n = 8) comparados por sexo, idade e peso com indivíduos saudáveis a quem foi administrado naratriptano por via oral, os doentes com compromisso hepático apresentaram um aumento de aproximadamente 40% no t1/2 e uma redução de aproximadamente 30% na depuração (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos obtidos nos ensaios pré-clínicos de toxicidade por dose única e repetida foram observados apenas a exposições suficientemente superiores às máximas humanas.

Um conjunto de testes padrão de genotoxicidade não evidenciaram qualquer potencial genotóxico do naratriptano.

Nos estudos de carcinogenicidade no murganho e no rato não se observaram tumores de relevância para a utilização clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Celulose microcristalina

Lactose anidra
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio.

Revestimento:
Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina
Óxido de ferro amarelo (E172)
Laca de alumínio indigo carmim (E132).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blister de folha de alumínio resistente à abertura por crianças, revestida por PVC e por papel/alumínio/metacrilato de polibutilo/PVC.

Cada embalagem contém 2, 4, 6 ou 12 comprimidos de Naramig.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque - Miraflores
1495-131 Algés
Telefone: 214129500
Fax: 214121857
E-mail: FI.PT@gsk.com

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2575983 – 2 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister de folha de alumínio, revestida por PVC e por papel/alumínio/metacrilato de polibutilo/PVC
N.º de registo: 2576080 – 4 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister de folha de alumínio, revestida por PVC e por papel/alumínio/metacrilato de polibutilo/PVC
N.º de registo: 2576189 – 6 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister de folha de alumínio, revestida por PVC e por papel/alumínio/metacrilato de polibutilo/PVC
N.º de registo: 2711588 – 12 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister de folha de alumínio, revestida por PVC e por papel/alumínio/metacrilato de polibutilo/PVC

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de outubro de 1997
Data da última renovação: 7 de maio de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13 de novembro de 2023