

NARCEF[®]
cloridrato de naratriptana

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido revestido

2,5 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NARCEF®

cloridrato de naratriptana

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 2,5 mg. Embalagem contendo 2, 4, 6, 10, 12, 20, 40* ou 60** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 2,5 mg contém:

cloridrato de naratriptana* 2,8 mg

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

*equivalente a 2,5 mg de naratriptana.

**lactose monohidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, azul brilhante 133 laca de alumínio, óxido de ferro amarelo.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NARCEF® 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 os estudos.

Referências bibliográficas

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

Mecanismo de Ação

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).

Efeitos Farmacodinâmicos

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 as ações contribuem para a ação anti-enxaqueca 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 (vide “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 (vide “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 (vide “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 (vide “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) (vide “Posologia e Modo de Usar”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

NARCEF[®] 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.

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

NARCEF[®] 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

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

O produto não é indicado para o controle da enxaqueca hemipléfica, basilar ou oftalmopléfica.

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 (vide “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 recaptção da serotonina (ISRS) / inibidores de recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSN). Se o tratamento com naratriptana e um ISRS/IRSN for necessário, é recomendada a observação apropriada do paciente (vide “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.

Teratogenicidade

A avaliação de estudos experimentais em animais não indicou nenhum efeito teratogênico direto ou nocivo sobre o desenvolvimento peri ou pós-natal.

Gravidez

Estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (vide “Teratogenicidade”, acima).

Dados pós-comercialização obtidos de registros prospectivos de gestações documentam os resultados da exposição de mulheres ao **NARCEF®**. Devido ao pequeno tamanho amostral, não pôde ser tirada nenhuma conclusão definitiva sobre o risco de defeitos congênitos após exposição ao **NARCEF®**.

NARCEF® somente deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer possível risco ao feto.

Lactação

A naratriptana e/ou seus metabólitos são secretados no leite de ratas lactentes. Portanto, deve haver cautela ao decidir administrar o 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 (vide “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

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 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 revestido na cor verde, oblongo e biconvexo.

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.

NARCEF[®] 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. **NARCEF[®]** 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.

NARCEF[®] pode ser administrado nas próximas crises de enxaqueca, considerando que a dose máxima não deve ultrapassar dois comprimidos de 2,5 mg 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 (vide “Propriedades farmacocinéticas - Características Farmacológicas”).

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 < 15 mL/min) (vide “Contraindicações” e “Propriedades farmacocinéticas - Características Farmacológicas”).

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) (vide “Contraindicações” e “Propriedades farmacocinéticas - Características Farmacológicas”).

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 deriva 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. Esses sintomas ocorreram em alguns pacientes, mas a relação 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; vasoespasmo arterial coronariano, alterações eletrocardiográficas isquêmicas transitórias, angina e infarto do miocárdio (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”);
- Isquemia vascular periférica;
- Colite isquêmica.

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

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-1.0583.0996

Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu

CRF-SP nº 24.130

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 45.992.062/0001-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Ou

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 31/03/2021.

bula-prof-564487-GER-v1

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/10/2021	4082295/21-6	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/06/2021	2132201/21-5	10490 - SIMILAR - Registro de Produto - CLONE	04/10/2021	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Cloridrato de naratriptana 2,5 mg. Contém 2, 4, 6, 10, 12, 20, 40* e 60** comprimidos revestidos. *Embalagem Fracionável **Embalagem Hospitalar
24/08/2022	4601472/22-9	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/08/2022	4486764/22-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	01/08/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 2,5 mg. Embalagem contendo 2, 4, 6, 10, 12, 20, 40* ou 60** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
-	-	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/05/2023	0504978/23-4	10507 - SIMILAR - Modificação Pós-Registro - CLONE	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 2,5 mg. Embalagem contendo 2, 4, 6, 10, 12, 20, 40* ou 60** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar