

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Naratriptán Kern Pharma 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,5 mg de naratriptán (en forma de naratriptán, hidrocloreuro).

Excipiente(s): Contiene 81 mg de lactosa anhidra
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido de color verde, de forma alargada y recubierto con película.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Naratriptán está indicado para el tratamiento agudo de los ataques de migraña con o sin aura.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Naratriptán se recomienda como monoterapia para el tratamiento agudo de un ataque de migraña.

Naratriptán no debe usarse de forma profiláctica.

Naratriptán debe tragarse entero con agua.

Adultos (18 a 65 años)

La dosis recomendada de Naratriptán es un comprimido único de 2,5 mg.

La dosis total no superará dos comprimidos de 2,5 mg en un período de 24 horas.

Si los síntomas de migraña reaparescen, tras una respuesta inicial, podrá tomarse una segunda dosis siempre que haya un intervalo mínimo de cuatro horas entre las dos dosis.

Si un paciente no responde a una primera dosis de Naratriptán, no se tomará una segunda dosis para el mismo ataque, ya que es poco probable que produzca algún beneficio. Sin embargo, Naratriptán podrá usarse para ataques de migraña posteriores.

Adolescentes (12-17 años de edad)

En un estudio controlado con placebo en adolescentes (12 a 17 años) no se ha demostrado que la eficacia de Naratriptán a dosis únicas de 0,25, 1,0 y 2,5 mg sea mayor que la de placebo. Por tanto, no se recomienda el uso de Naratriptán en pacientes menores de 18 años.

Niños (menores de 12 años)

No se dispone de datos sobre el uso de naratriptán en niños menores de 12 años y, por tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Pacientes en edad avanzada (mayores de 65 años)

No se ha determinado todavía la seguridad y eficacia de naratriptán en personas mayores de 65 años y, por tanto, no puede recomendarse su uso en este grupo de edad. Hay una reducción moderada del aclaramiento con la edad (véase el apartado de farmacocinética 5.2).

Insuficiencia renal

Naratriptán se usará con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis máxima en cualquier período de tratamiento de 24 horas es un comprimido único de 2,5 mg. El uso de Naratriptán está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min)

(Véase las secciones de Contraindicaciones y Farmacocinética 4.3 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Naratriptán se usará con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis máxima en cualquier período de tratamiento de 24 horas es un comprimido único de 2,5 mg. El uso de Naratriptán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Grado C de Child-Pugh)

(Véase las secciones de Contraindicaciones y Farmacocinética 4.3 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente del preparado.

Igual que otros agonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina₁ (5-HT₁) no se usará naratriptán en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o sufran una cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal/vasoespasmo coronario, enfermedad vascular periférica o pacientes con síntomas o signos compatibles con cardiopatía isquémica.

Naratriptán no se administrará a pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT).

El uso de naratriptán en pacientes con hipertensión moderada o grave e hipertensión leve no controlada está contraindicado.

La administración concomitante de ergotamina, derivados de la ergotamina (incluida la metisergida) y cualquier agonista de los receptores de triptán/ 5-hidroxitriptamina₁ (5-HT₁) con naratriptán está contraindicada (véase la sección 4.5).

Naratriptán está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) o hepática graves (grado C de Child-Pugh).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Naratriptán sólo se usará cuando haya un diagnóstico claro de migraña.

Naratriptán no está indicado para uso en el tratamiento de la migraña hemipléjica, basilar u oftalmopléjica.

Igual que con otros tratamientos para la migraña, antes de tratar la cefalea en pacientes no diagnosticados previamente como migrañosos, y en migrañosos que presenten síntomas atípicos, se tendrá precaución de descartar otras enfermedades neurológicas potencialmente graves. Hay que señalar que los pacientes con migraña pueden estar en riesgo de ciertos episodios cerebrovasculares (p.ej., ictus o AIT).

Todavía no se ha determinado la seguridad y eficacia de naratriptán administrado durante la fase de aura antes del comienzo de la cefalea migrañosa.

Igual que con otros agonistas de los receptores 5-HT₁, naratriptán no se administrará a pacientes con factores de riesgo de cardiopatía isquémica, como pacientes que sean muy fumadores o consumidores de terapia de sustitución de nicotina antes de una evaluación cardiovascular previa (véase la sección 4.3). Se prestará especial atención a las mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 40 años con estos factores de riesgo. Sin embargo, estas

evaluaciones pueden no detectar a cada paciente que sufra una cardiopatía y, en muy raros casos, se han producido episodios cardíacos graves en pacientes sin una enfermedad cardiovascular de base cuando se administraron agonistas de 5-HT₁.

Tras su administración, naratriptán puede estar relacionado con síntomas transitorios como dolor torácico y opresión que pueden ser intensos y afectar a la garganta (véase el apartado 4.8). Cuando se piense que estos síntomas indican una cardiopatía isquémica, no se tomarán más dosis de naratriptán y se realizarán los exámenes pertinentes (véase la sección 4.8).

Se ha notificado un síndrome de serotonina (incluido un estado de alteración mental, inestabilidad autonómica y alteraciones neuromusculares) tras el tratamiento concomitante con triptanes e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de la serotonina-noradrenalina (IRSN). Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con naratriptán y un ISRS/IRSN, se aconseja vigilar debidamente al paciente (véase el apartado 4.5).

Naratriptán contiene un componente de sulfonamida y, por tanto, existe un riesgo teórico de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con hipersensibilidad comprobada a las sulfonamidas.

No debe superarse la dosis recomendada de naratriptán.

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para la cefalea puede hacerla empeorar. Si se sufre o se sospecha esta situación, se buscará consejo médico y se interrumpirá el tratamiento. Se sospechará el diagnóstico de MOH en los pacientes con cefaleas frecuentes o diarias pese (o debido a) al uso periódico de medicaciones contra la cefalea.

Los efectos no deseados pueden ser más frecuentes durante el uso concomitante de triptanes y plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Naratriptán contiene lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malaabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha notificado un síndrome de serotonina (incluido un estado de alteración mental, inestabilidad autonómica y alteraciones neuromusculares) tras el tratamiento concomitante con triptanes e ISRS/IRSN (véase el apartado 4.4).

No hay pruebas de una interacción farmacocinética con β -bloqueantes, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, alcohol o comida.

La administración concomitante de naratriptán con ergotamina, dihidroergotamina o sumatriptán no produjo efectos clínicamente significativos en la tensión arterial, la frecuencia cardíaca o el ECG ni afectó a la exposición a naratriptán. Sin embargo, el aumento del riesgo de vasoespasma coronario es una posibilidad teórica y está contraindicada la administración concomitante con preparados que contengan ergotamina u otro triptán/agonista de los receptores de 5-HT₁ (Véase Contraindicaciones, sección 4.3).

Deben transcurrir al menos 24 horas después de la administración de naratriptán antes de administrar un preparado que contenga ergotamina o cualquier triptán/agonista del receptor de 5-HT₁. Por el contrario, deben transcurrir al menos 24 horas después de la administración de un preparado que contenga ergotamina antes de administrar naratriptán.

Naratriptán no inhibe las enzimas monoaminooxidasas; por tanto, no se esperan interacciones con los inhibidores de la monoaminooxidasa. Además, el metabolismo limitado del naratriptán y la amplia gama de isoenzimas del citocromo P450 que intervienen indica que es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas significativas con el naratriptán (ver sección 5.2. Farmacocinética).

Los anticonceptivos orales reducen el aclaramiento total de naratriptán en un 30 % y el tabaquismo aumenta el aclaramiento total en un 30 %. No obstante, no se requiere ningún ajuste de dosis. Puesto que el 60 % del naratriptán se excreta por vía renal, representando la secreción renal activa aproximadamente un 30 % del aclaramiento renal, podría haber interacciones con otros fármacos que también se segregan por vía renal. No obstante, debido al perfil de seguridad de naratriptán, la inhibición de la secreción de naratriptán tiene probablemente una importancia menor, aunque se considerará la posibilidad de que naratriptán inhiba otros fármacos de secreción activa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido el uso seguro de naratriptán en las mujeres embarazadas. La evaluación de los estudios en animales experimentales no indica ningún efecto teratógico directo ni efectos perjudiciales en el desarrollo peri- o post-natal. Sin embargo, se han observado en conejos retrasos en la osificación fetal y posibles efectos en la viabilidad de los embriones.

Debido a que los estudios en reproducción animal no siempre reproducen la respuesta humana, la administración de naratriptán sólo se considerará si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Naratriptán o los metabolitos relacionados con el fármaco se segregan en la leche de las ratas en período de lactancia.

Se observaron efectos transitorios en el desarrollo pre y post-natal de ratas neonatas sólo a exposiciones maternas suficientemente mayores que la exposición máxima en el hombre. No se han llevado a cabo estudios para determinar el nivel de transferencia del naratriptán en la leche materna de las mujeres en período de lactancia. Se recomienda reducir al mínimo la exposición del lactante evitando la lactancia en las 24 horas siguientes al tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La migraña o el tratamiento con Naratriptán pueden producir somnolencia. Se debe recomendar a los pacientes que valoren su capacidad para realizar tareas complejas, tales como conducir, durante las crisis de migraña y tras la administración de Naratriptán.

4.8 Reacciones adversas

A dosis terapéuticas de naratriptán, la incidencia de efectos secundarios comunicados en ensayos clínicos fue similar a la de placebo. Algunos de los síntomas pueden ser parte del ataque de migraña.

Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); y muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan desde hipersensibilidad cutánea a casos raros de anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Hormigueo. Normalmente es de poca duración, puede ser intenso y puede afectar a cualquier parte del cuerpo, incluido el tórax o la garganta. Mareos y somnolencia.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Trastornos visuales

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Bradicardia, taquicardia, palpitaciones

Muy raras: Se han notificado muy rara vez vasoespasmo de la arteria coronaria, cambios isquémicos transitorios en el ECG, angina e infarto de miocardio (véase las secciones 4.3 y 4.4 Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

Trastornos vasculares

Muy raras: Isquemia vascular periférica

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas y vómitos.

Raras: Colitis isquémica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Eczema, urticaria, prurito, edema facial

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Los síntomas siguientes normalmente son de poca duración, pueden ser intensos y pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, incluido el tórax o la garganta:

Frecuentes: Sensación de calor. Malestar/fatiga.

Poco frecuentes: Dolor, sensación de pesadez, presión o tirantez.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Aumento de la presión arterial de aproximadamente 5 mmHg (sistólica) y 3 mmHg (diastólica) en un período de hasta 12 horas después de la administración.

4.9 Sobredosis

La administración de una dosis elevada de 25 mg de naratriptán a un varón sano aumentó la presión arterial hasta 71 mmHg y produjo acontecimientos adversos, como mareo, tensión en el cuello, cansancio y pérdida de coordinación. La presión arterial volvió a los valores iniciales en 8 horas después de la administración sin otra intervención farmacológica.

No se sabe qué efecto tiene la hemodiálisis o la diálisis peritoneal en las concentraciones plasmáticas del naratriptán.

Tratamiento

Si se produce una sobredosis con naratriptán, se vigilará al paciente durante al menos 24 horas y se aplicará un tratamiento complementario estándar, según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas selectivos de los receptores de 5-HT₁.

Código ATC: N02CC02

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Se ha demostrado que el naratriptán es un agonista selectivo de los receptores de 5 hidroxitriptamina₁ (5-HT₁) que median la contracción vascular. Este receptor se encuentra predominantemente en los vasos sanguíneos intracraneales (cerebrales y dures). El naratriptán presenta una alta afinidad por los receptores de 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} clonados humanos, se piensa que el receptor de 5-HT_{1B} humano corresponde al receptor vascular 5-HT₁ que media en la contracción de los vasos sanguíneos intracraneales. Naratriptán tiene poco o ningún efecto en otros subtipos de receptores de 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ y 5-HT₇).

En animales, el naratriptán dificulta la circulación de la arteria carótida. Esta circulación suministra sangre a los tejidos extracraneales e intracraneales, como las meninges y se piensa que la dilatación o la formación de edema en estos vasos es el mecanismo que subyace en la migraña en el hombre. Además, pruebas experimentales indican que el naratriptán inhibe la actividad del nervio trigémino. Ambas acciones pueden contribuir a la acción anti-migrañosa del naratriptán en el hombre.

En el hombre, un meta-análisis de los registros de la PA de 15 estudios mostró que los aumentos máximos medios de la población en la presión arterial sistólica y diastólica tras una dosis de 2,5 mg de naratriptán en comprimidos sería menos de 5 mmHg y 3 mmHg, respectivamente. La respuesta de la presión arterial no se vio afectada por la edad, el peso o la insuficiencia hepática o renal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, el naratriptán se absorbe rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas observadas a las 2-3 horas. Tras la administración de un comprimido de 2,5 mg de naratriptán, la $C_{\text{máx}}$ es de aproximadamente 8 ng/ml (IC del 95%: 6,5 a 10,5 ng/ml) en mujeres y 5,4 ng/ml (IC 95 %: 4,7 a 6,1 ng/ml) en el hombre.

La biodisponibilidad oral es del 74% en mujeres y del 63% en hombres, sin diferencias de eficacia y tolerabilidad con el uso clínico. Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis relacionado con el género.

Distribución

El naratriptán se distribuye en un volumen de 170 l. La unión a proteínas plasmáticas es baja (29 %).

La semivida de eliminación media ($t_{1/2}$) es de 6 horas.

Metabolismo y eliminación

El aclaramiento medio tras la administración intravenosa fue de 470 ml/min en hombres y 380 ml/min en mujeres. El aclaramiento renal es similar en hombres y mujeres a 220 ml/min y es mayor que la velocidad de sedimentación glomerular, lo que indica que el naratriptán se secreta de forma activa en los túbulos renales. El naratriptán se excreta predominantemente en la orina y un 50% de la dosis se recupera como naratriptán no modificado y el 30% se recupera como metabolitos inactivos. El naratriptán *in vitro* se metaboliza por una amplia variedad de isoenzimas del citocromo P450. En consecuencia, no se prevén interacciones farmacológicas metabólicas significativas con el naratriptán (véase el apartado 4.5).

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada sanos ($n=12$), el aclaramiento disminuyó en un 26% en comparación con personas jóvenes sanas ($n=12$) en el mismo estudio (véase Posología y forma de administración en la sección 4.2).

Género

El AUC y la $C_{\text{máx}}$ fueron aproximadamente un 35 % menores en hombres que en mujeres; sin embargo, no hay diferencias en la eficacia y tolerabilidad en el uso clínico.

Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis relacionado con el género (véase la sección 4.2. Posología y forma de administración).

Insuficiencia renal

La excreción renal es la principal vía de eliminación del naratriptán. En consecuencia, la exposición al naratriptán puede aumentar en pacientes con enfermedad renal.

En un estudio en hombres y mujeres con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 18 a 115 ml/min; $n = 15$) ajustada por sexo, edad y peso, con personas sanas ($n = 8$), los pacientes con insuficiencia renal tenían un aumento de aproximadamente un 80% en la $t_{1/2}$ y aproximadamente una reducción del 50% en el aclaramiento (véase la sección 4.2 Posología y forma de administración).

Insuficiencia hepática

El hígado desempeña un papel menor en el aclaramiento del naratriptán administrado por vía oral. En un estudio en hombres y mujeres con insuficiencia hepática (grado A o B de Child-Pugh $n=8$) ajustado por sexo, edad y peso, con personas sanas que recibieron naratriptán oral, los pacientes con insuficiencia hepática tenían un aumento de aproximadamente un 40% en la $t_{1/2}$ y aproximadamente una reducción del 30% en el aclaramiento (véase la sección 4.2 Posología y forma de administración).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se observaron datos clínicamente significativos en los estudios preclínicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina

Lactosa anhidra

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Laca de aluminio FD&C azul 2/índigo carmín (E132)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Polietilenglicol / macrogol

Dióxido de titanio (E171)

Alcohol polivinilo

Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Laminado de oPA/Alu/PVC con blísters de hoja de tapa de aluminio

Copolímero opaco blanco de PVC/PE/PCTE: Blísters de lámina de tapa de Al.

Tamaños de envase: 2, 3, 4, 6, 12 ó 18 comprimidos.

Puede que solamente están comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KERN PHARMA, S.L.

Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II

08228 Terrassa (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74.984

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2011