

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 (como naratriptán hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene 81 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de color verde, de forma alargada y recubiertos 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

Naratriptán debe tomarse tan pronto como sea posible tras el inicio de una cefalea migrañosa, no obstante es eficaz administrado en una fase posterior.

Naratriptán no debe usarse de forma profiláctica.

Posología

Adultos (18 a 65 años)

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

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

Si los síntomas de migraña reaparesen, 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 deberá tomar 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)

En un estudio clínico en adolescentes se observó una respuesta muy elevada a la administración de placebo. No se ha demostrado la eficacia de naratriptán en esta población y su uso no puede recomendarse.

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 evaluado 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.

Insuficiencia renal

La dosis máxima en cualquier período de tratamiento de 24 horas en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada es un comprimido único de 2,5 mg. El uso de naratriptán está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

La dosis diaria total máxima en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada es un comprimido único de 2,5 mg. El uso de naratriptán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Forma de administración

Naratriptán debe tragarse entero con agua.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a naratriptán o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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/vasoespasma 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 triptán/agonista del receptor 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.

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

Como con otras terapias antimigrañosas, antes de tratar la cefalea en pacientes no diagnosticados previamente de migrañosos, así como en pacientes migrañosos con síntomas atípicos, se guardará la debida precaución con el fin de excluir la presencia de otras enfermedades neurológicas potencialmente graves. Debe advertirse que en pacientes migrañosos hay riesgo de existencia de determinadas alteraciones cerebrovasculares (p.ej., ACV o AIT).

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de naratriptán administrado durante la fase de aura antes de comenzar la cefalea migrañosa.

Igual que con otros agonistas del receptor 5-HT₁, naratriptán no se administrará a pacientes con factores de riesgo de una isquemia cardíaca, incluyendo aquellos pacientes que sean fumadores o que utilicen tratamiento sustitutivo de la nicotina sin realizar una evaluación cardiovascular previa (ver sección 4.3). Se tendrá en consideración especial en mujeres posmenopáusicas y hombres de más de 40 años con estos factores de riesgo. Sin embargo, estas evaluaciones pueden no identificar a todos los pacientes que tienen una enfermedad cardíaca y, en muy raros casos, han ocurrido acontecimientos cardíacos graves en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente cuando se han administrado agonistas de 5-HT₁.

Tras su administración, naratriptán puede asociarse con síntomas transitorios incluyendo dolor y opresión torácicos que pueden ser intensos y afectar a la garganta (ver sección 4.8). Si se considera que tales síntomas indican una enfermedad cardíaca isquémica, no deberá tomar más dosis de naratriptán y se realizarán los exámenes pertinentes (ver sección 4.8).

Se han comunicado casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalía neuromusculares) tras el tratamiento concomitante de triptanes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Si está clínicamente justificado el tratamiento concomitante con naratriptán y un ISRS/IRSN, se aconseja mantener debidamente al paciente bajo observación, especialmente al inicio del tratamiento, durante los incrementos de dosis o al añadir otro medicamento serotoninérgico (ver sección 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 experimenta o sospecha esta situación, debe consultar al médico y se debe interrumpir el tratamiento. El diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicamentos se debe sospechar en los pacientes con cefaleas frecuentes o diarias, a parte del (o debido al) uso regular de medicamentos para 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*).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han comunicado casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el tratamiento concomitante con triptanes e ISRS/IRSN (véase sección 4.4).

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

La administración concomitante de naratriptán con ergotamina, preparados que contengan ergotamina, dihidroergotamina (DHE) o sumatriptán no produjo efectos clínicamente significativos en la presión 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/agonistas del receptor de 5-HT₁ (ver 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/agonistas del receptor 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 *in vitro*; por tanto, no se han realizado estudios de interacción con los inhibidores de la monoaminooxidasa *in vivo*. Además, en los estudios *in vitro* se comprobó que el metabolismo limitado del naratriptán y la amplia gama de isoenzimas del citocromo P450 implicadas sugiere que es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas significativas que impliquen a enzimas específicas del citocromo P450 con el naratriptán (ver sección 5.2.).

Los anticonceptivos orales reducen en un 30 % el aclaramiento total de naratriptán 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

Embarazo

La evaluación de los estudios de experimentación con animales no indican la existencia de efectos teratogénicos directos. Sin embargo, se han observado en conejos retrasos en la osificación de los fetos y posibles efectos sobre la viabilidad de los embriones.

Se han documentado los resultados de los datos postcomercialización de varios registros prospectivos de embarazo en menos de 60 mujeres expuestas a naratriptán. Debido al pequeño tamaño de la muestra, no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre el riesgo de padecer defectos congénitos tras el tratamiento con naratriptán.

La administración de naratriptán sólo se considerará si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia

Naratriptán y/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

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Como resultado de los dolores de cabeza de la migraña o por el tratamiento con naratriptán puede aparecer somnolencia. Se recomienda precaución cuando se realicen tareas que requieran habilidad (p.ej. conducción o manejo de máquinas).

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 notificados como efectos adversos pueden formar parte del ataque de migraña.

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad, anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Sensaciones de hormigueo*, mareo, adormecimiento
	Raras	Somnolencia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración visual
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bradicardia, taquicardia, palpitaciones

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
	Muy raras	Vasoespasmio arterial coronario, angina de pecho e infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Muy raras	Isquemia vascular periférica
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos
	Raras	Colitis isquémica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, urticaria, prurito, edema facial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *	Frecuentes	Sensaciones de calor, malestar/fatiga
	Poco frecuentes	Dolor, sensaciones de pesadez, presión o tensión*
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de la presión sanguínea de aproximadamente 5 mmHg (sistólica) y 3 mmHg (diastólica) en un periodo de hasta 12 horas tras la administración

* Estos síntomas son generalmente transitorios, pueden ser intensos y afectar cualquier parte del cuerpo, incluyendo el pecho y la garganta

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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 dando origen a la aparición de efectos adversos incluyendo aturdimiento, tirantez en el cuello, cansancio y pérdida de coordinación. La presión sanguínea volvió a los valores basales a las 8 horas después de la administración sin otra intervención farmacológica.

No se conoce el efecto que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal tiene sobre las concentraciones plasmáticas del naratriptán.

Tratamiento

En caso de sobredosis con naratriptán, se realizará un seguimiento del paciente durante al menos 24 horas y se aplicará el tratamiento de soporte pertinente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas selectivos del receptor de 5-HT₁

Código ATC: N02CC02

Mecanismo de acción

Se ha demostrado que el naratriptán es un agonista selectivo del receptor de 5 hidroxitriptamina₁ (5-HT₁) que median la contracción vascular. 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 selectivamente la circulación de la arteria carótida. Además, estudios experimentales en animales indican que el naratriptán inhibe la actividad del nervio trigémino. Ambas acciones pueden contribuir a la acción anti-migrañosa del naratriptán en humanos.

Eficacia clínica y seguridad

En estudios clínicos, el inicio de la acción efectiva tiene lugar después de una hora y la eficacia máxima se alcanza en 4 horas. La eficacia inicial con naratriptán 2,5 mg fue ligeramente menor que con sumatriptán 100 mg. Sin embargo, la eficacia a las 24 horas fue similar con ambos fármacos, y la incidencia de acontecimientos adversos en los estudios clínicos fue ligeramente inferior con 2,5 mg de naratriptán que con 100 mg de sumatriptán. No se han realizado estudios de comparación entre naratriptán 2,5 mg y sumatriptán 50 mg.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, naratriptán es absorbido rápidamente, observándose concentraciones plasmáticas máximas a las 2-3 horas. Tras la administración de un comprimido de 2,5 mg de naratriptán, el valor de C_{máx} es de aproximadamente 8,3 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 hombres.

La biodisponibilidad por vía oral es del 74% en mujeres y 63% en hombres, sin diferencias de eficacia y tolerancia en el uso clínico. Por consiguiente, no se requiere ajustar de la dosis relacionado con el género.

Distribución

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

Biotransformación

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 más elevado que la filtración glomerular, indicando que el naratriptán se secreta activamente en los túbulos renales. 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. *In vitro* el naratriptán es metabolizado por una amplia variedad de isoenzimas del citocromo P450. Consecuentemente, no se anticipa la existencia de interacciones farmacológicas metabólicas significativas de naratriptán con otros fármacos (ver sección 4.5).

El naratriptán no inhibe las enzimas del citocromo P 450. Se desconoce si el naratriptán tiene un potencial de inducción de isoenzimas humanas, sin embargo no se demostró que produjera cambios significativos en la expresión de las isoformas hepáticas del citocromo P 450 en ratas.

Eliminación

El valor promedio de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 6 horas.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada sanos (n=12), el aclaramiento disminuyó en un 26% y el valor del área bajo la curva aumentó un 30% en comparación con personas jóvenes sanas (n=12) en el mismo estudio (ver sección 4.2).

Género

El AUC y la $C_{\text{máx}}$ fueron aproximadamente un 35 % menores en hombres en comparación con mujeres, posiblemente debido al uso concomitante con anticonceptivos orales; 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 (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

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

En un estudio en hombres y mujeres con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina de 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 (ver sección 4.2).

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 (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos preclínicos se observaron en estudios de toxicidad de dosis únicas y repetidas sólo cuando las exposiciones superaban suficientemente la exposición máxima en humanos.

Una batería estándar de pruebas de genotoxicidad no indicó que el naratriptán tuviera un efecto genotóxico potencial.

En los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones, no se encontraron tumores relevantes para el uso clínico.

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)
España

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

Febrero 2022