

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MIRAGRAN

NARATRIPTAN CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos 2,5 mg

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL

Nº Ref: 25604/05

SECCION REGISTRO

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Naratriptan Clorhidrato 2,5 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina PH 101, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, polividona, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3000, talco, colorante FD&C azul N° 2, óxido de hierro amarillo.

17 NOV 2005

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:

Antimigrañoso

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

Departamento Control Nacional

Registro Nº F-15287/05

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

El naratriptán es un potente agonista de los receptores de serotonina 5-HT₁ tipos B y D. Las teorías actuales acerca de la etiología de las migrañas sugieren que estas son debidas a vasodilataciones locales de los vasos craneales y a la liberación de péptidos pro-inflamatorios en las terminaciones nerviosas del sistema trigémino. El naratriptán actúa sobre los receptores 5-HT₁ de dichos vasos provocando una vasconstricción del lecho carotídeo y bloqueando la liberación de los neuropeptidos pro-inflamatorios. Adicionalmente, y a diferencia del sumatriptán, el naratriptán actúa centralmente a nivel del núcleo trigémino, si bien se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. El naratriptán no tiene ninguna afinidad hacia los otros receptores de serotonina, ni tampoco se fija a los receptores adrenérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos o benzodiazepínicos.

FARMACOCINETICA:

El naratriptán se administra por vía oral. Después de la administración de una dosis oral, el fármaco es bien absorbido alcanzándose las concentraciones máximas a las 2-3 horas. Estas concentraciones máximas son un 50% mas altas en las mujeres que en los hombres; igualmente, la biodisponibilidad global es algo mayor en las mujeres (74%) que en los hombres (63%). La absorción del naratriptán no es afectada por los alimentos.

Después de una dosis de 2.5 mg de naratriptán los efectos antimigrañosos se observan en el 21% de los pacientes en la primera hora, en el 48% en la segunda hora y en el 67% a la cuarta hora. El volumen de distribución es de 170 L y el fármaco se encuentra unido a las proteínas del plasma en un 28-31%.

El naratriptán es metabolizado por varias enzimas del sistema del citocromo P450 originándose varios metabolitos inactivos. La mayor parte del fármaco se elimina renalmente, un 50% en forma de fármaco sin alterar y un 30% en forma de metabolitos. La excreción renal es mayor que la filtración glomerular, lo que indica una cierta excreción tubular activa. La semi-vida de eliminación es de unas 6 horas. En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 18 y 39 ml/min) el aclaramiento del naratriptán es menor (50%) lo que resulta en un aumento notable de la semi-vida de eliminación (de 6 a 11 horas), así como de las concentraciones máximas que aumentan hasta un 40%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada muestran también una reducción en el aclaramiento del fármaco, cuya semi-vida de eliminación aumenta en un 40%. Son, por lo tanto necesarios ajustes de las dosis tanto en los pacientes renales como en los hepáticos.

INDICACIONES:

Tratamiento de los ataques agudos de migraña con o sin aura

CONTRAINDICACIONES:

Al igual que otros agonistas 5-HT₁, el naratriptán puede ocasionar un vasoespasmo coronario y, por lo tanto, no se debe administrar a pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada, enfermedades cardíacas isquémicas (angina de pecho, angina silente o historia de infarto de miocardio) u otras enfermedades cardíacas significativas. Tampoco se debe administrar a pacientes con enfermedades vasculares periféricas como enfermedad de Raynaud o enfermedad isquémica intestinal. Los pacientes con factores de riesgo de una enfermedad coronaria (hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, historia familiar, hipercolesterolemia, menopausia o edad > 40 años) deberán ser sometidos a una evaluación cardiológica para asegurarse de que están razonablemente libres de riesgo coronario. Los pacientes que sean tratados crónicamente con naratriptán o desarrollen alguno de los factores de riesgo cardiovascular, deberán ser igualmente monitorizados a intervalos regulares para examinar la función cardíaca. En los pacientes en los que exista algún factor de riesgo cardiovascular que hayan superado con éxito la evaluación cardiovascular, la primera dosis de naratriptán se administrará en la clínica o en un lugar donde puedan tratarse de forma adecuada emergencias cardiovasculares. Además se recomienda la realización de un electrocardiograma durante la primera dosis de naratriptán con objeto de poner de manifiesto cualquier isquemia cardíaca asintomática. Los pacientes con arritmias cardíacas no deben ser tratados con naratriptán dado que han sido descritas alteraciones del ritmo después de un tratamiento con agonistas 5-HT₁.

El naratriptán aumenta la presión arterial y se debe utilizar con precaución en los pacientes con hipertensión, estando contraindicado en los pacientes con hipertensión no controlada. También está contraindicado en los pacientes con síndrome de Wolf – Parkinson – White o con arritmias cardíacas asociadas a desórdenes de la conducción.

El naratriptán no se debe utilizar en los pacientes con ictus, isquemia cerebral transitoria u otros accidentes cerebrovasculares debido a sus efectos vasoespásticos. Aunque se han comunicado casos de ictus y hemorragias cerebrales después de la administración de agonistas 5-HT₁, es posible que estas condiciones estuviesen presentes antes de la administración de los fármacos y que fueran las responsables de las cefaleas que fueron erróneamente diagnosticadas como ataques de migraña. En cualquier caso, los pacientes con migrañas tienen un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares que la población en general.

El naratriptán no está indicado en el tratamiento de las migrañas hemipléjica, basilar u oftalmológica.

Contraindicado en pacientes hipersensibles al naratriptán o a cualquier conjunto de la formulación.

PRECAUCIONES:

No se han establecido la seguridad y eficacia del naratriptán en niños o adolescentes de < 18 años. En los voluntarios de mayor edad (65 -77 años) se observó un menor aclaramiento del fármaco en comparación con los voluntarios más jóvenes. ~~Los estudios clínicos para evaluar la eficacia del~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

~~naratriptán no incluyeron pacientes de > 65 años, por lo que no~~ No se recomienda administrarlo a pacientes geriátricos.

El naratriptán es metabolizado parcialmente en el hígado y eliminado por vía renal, por lo que se debe administrar con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática o renal. Está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grado C de Child-Pugh y en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 mL/min.

Embarazo y lactancia:

El naratriptán se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. En los animales de laboratorio, la administración de naratriptán estuvo asociada a toxicidad y aumento de la mortalidad embrionaria. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas por lo que no se recomienda administrar este fármaco durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre superen los riesgos potenciales para el feto.

El naratriptán se excreta en la leche de la rata por lo que se deben tomar precauciones si se administra durante la lactancia aunque se desconoce si el fármaco se excreta en la leche humana.

Naratriptán no debe indicarse profilácticamente.

Se recomienda cautela en pacientes que deban ejecutar tareas delicadas como conducción de vehículos o manejo de maquinaria pesada dado que la migraña produce somnolencia.

ADVERTENCIAS:

El naratriptán solamente debe utilizarse cuando haya diagnóstico claro de migraña. No está indicado para el tratamiento de migraña hemipléjica, basilar u oftalmopléjica. Como en el caso de otros tratamientos agudos de migraña, antes de tratar las cefaleas en pacientes no anteriormente diagnosticados como migrañosos, y ciertos migrañosos que presentan síntomas atípicos, deberá tenerse cuidado de excluir otras enfermedades neurológicas potencialmente serias. Cabe recordar que los migrañosos pueden correr el riesgo de enmascarar ciertos eventos vasculares-encefálicos (por ej.: ACE o AIT). Como en el caso de otros agonistas de los receptores de la 5-hidroxitriptamina 1 (5HT₁), el naratriptán no debe administrarse a pacientes en quienes existe la posibilidad de una cardiopatía no diagnosticada sin una evaluación previa de enfermedad cardiovascular subyacente. Tales pacientes incluyen mujeres postmenopáusicas, varones de más de 40 años y pacientes con factores de riesgo coronario. De haber síntomas consistentes con cardiopatía isquémica, deberá realizarse una apropiada evaluación. No se recomienda la administración concomitante del naratriptán con ergotamina y derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida). Sin embargo, la co-administración de naratriptán con ergotamina, dihidroergotamina o sumatriptán no ha dado resultados clínicamente significativos en la presión arterial, frecuencia cardíaca o ECG, ni la exposición al naratriptán. El naratriptán contiene una sulfonamida y por lo tanto existe el riesgo teórico de una reacción de hipersensibilidad en pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas. No debe sobrepasarse la dosis recomendada de naratriptán.

REACCIONES ADVERSAS:

El naratriptán es, por general, bien tolerado, siendo la mayor parte de las reacciones adversas ligeras o moderadas y pasajeras. ~~En los estudios clínicos realizados, la incidencia global de efectos adversos fué similar a la de la placebo.~~ En comparación con otros antimigrañosos, el naratriptán

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

parece ser mejor tolerado. Los efectos adversos más comunes, que se ~~produjeron en > 2% de los pacientes fueron~~ producen son parestesias, mareos, somnolencias, malestar, fatiga y dolor de garganta y cuello. Menos frecuentes (~~> 1%~~) fueron hiposalivación, xerostomía y sensación de presión en el cuello y pecho. Las náuseas fueron más frecuentes después de las dosis de naratriptán 2.5 mg que después de las dosis de 1 mg, ~~y aunque fueron observadas en el 4-5% de los pacientes, su incidencia fué similar a la del placebo.~~

~~Los problemas cardíacos que han sido asociados a los agonistas 5-HT₁ fueron poco frecuentes y ocurrieron en menos del 1% de los pacientes. De los 3.500 pacientes incluidos en el ensayos clínicos, sólo 4 mostraron alteraciones isquémicas en el electrocardiograma que fueron debidas al menos en un caso a un vasoespasmo coronario. La elevación de la presión arterial, común con otros agonistas 5-HT₁, también fué muy poco frecuente con el naratriptán y se observó en menos de 1% de los pacientes. En un caso, se detectó un aumento de 32 mm de Hg en la presión sistólica después de una dosis de 2.5 mg de naratriptán.~~

Los efectos cardiovasculares registrados incluyen bradicardia, taquicardia, palpitaciones, incrementos transitorios de la presión arterial, vasoespasmos coronarios y cambios insuquémicos transitorios en el EEG de manera ocasional.

En las ratas, el naratriptán se une a la melanina del ojo, lo que sugiere una posible acumulación con toxicidad a largo plazo. Aunque este efecto no se ha señalado en el ser humano, existe la posibilidad de efectos oftálmicos a largo plazo

INTERACCIONES:

Los alcaloides del ergot pueden producir efectos aditivos o más prolongados si se administran concomitantemente con los agonistas 5-HT₁. El naratriptán no se debe utilizar al menos en las 24 horas siguientes de una dosis de ergotamina, dihidroergotamina u otros derivados del ergot. Tampoco debe ser administrado el naratriptán con otros agonistas 5-HT (sumatriptán, rizatriptán, etc) debiéndose esperar al menos 24 horas después de la última dosis.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, **sertralina**, etc) potencian la serotonina al inhibir su recaptación. Al ser el naratriptán un agonista serotoninérgico puede potenciar la actividad de la serotonina con la consecuencia de debilidad, hiperreflexia o incoordinación. Aunque son raras las comunicaciones sobre este tipo de interacciones se recomienda una estrecha vigilancia si se administra el naratriptán a pacientes tratados con antidepresivos de tipo inhibidor de la recaptación de serotonina.

La asociación de fármacos que potencian la neurotransmisión serotoninérgica puede ocasionar el síndrome de la serotonina, una condición bastante seria que se manifiesta por alteraciones mentales, diaforesis, tremor, mioclonos, hiperreflexia y fiebre. Se conocen diferentes tipos de fármacos que pueden potenciar los efectos de la serotonina, si bien aumentando la síntesis de esta (L-triptófano), inhibiendo su metabolismo (IMAOs), incrementando su liberación (amfetamina, cocaína, fenfluramina), inhibiendo su captación (amfetamina, cocaína, meperidina, dextrometorfano, nefazodona, etc) o directamente sobre los receptores de serotonina (buspirona). Aunque es poco probable que el síndrome de serotonina tenga lugar en pacientes tratados con naratriptán, los pacientes tratados al mismo tiempo con otros fármacos serotoninérgicos deberán ser vigilados por si se manifestasen síntomas del síndrome de la serotonina.

La administración concomitante de naratriptán y anticonceptivos orales reduce el aclaramiento y el volumen de distribución del primero. La disminución del aclaramiento produce unos niveles plasmáticos de naratriptán más elevados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

No se han estudiado sistemáticamente los efectos de la administración de otras medicaciones antimigrañosas con el naratriptán. Sin embargo, el Tanaceto, una hierba que inhibe la liberación de la 5-HT de las plaquetas y que se utiliza tradicionalmente como antimigrañoso, podría potenciar los efectos del naratriptán, por lo que parece oportuno recomendar que no se administre simultáneamente.

POSOLOGÍA:

Administración oral

Adultos y mayores de 18 años: se recomiendan dosis únicas de 1 a 2.5 mg. Si se observa una reaparición de la migraña, puede administrarse una segunda dosis a las 4 horas, siendo las dosis máximas recomendadas de 5 mg cada 24 horas. Aunque se ha propuesto la dosis de 2.5 mg como la más efectiva, la posología debe ajustarse individualmente. Las dosis de 5 mg no parecen ser más efectivas que las dosis de 2.5 mg.

Ancianos (desde 65 años): ~~en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes de más de 65 años de edad, por lo que se~~ Se desconoce la respuesta al tratamiento con naratriptán ~~de en~~ esta población. No se ~~Se~~ recomienda la administración de este fármaco en la tercera edad.

Adolescentes de 12—17 años: ~~en un estudio doble ciego controlado por placebo en 300 adolescentes a los que se administraron dosis entre 0.25 y 2.5 mg de naratriptán, no se observaron diferencias significativas a favor del fármaco en lo que se refiere al alivio de la migraña, siendo los efectos secundarios similares a los de los adultos. No hay antecedentes que demuestren la eficacia clínica en esta población.~~

Niños: no se han establecido la seguridad y eficacia del naratriptán en pediatría.

El naratriptán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada debe iniciarse el tratamiento con la dosis más baja no pasando de los 2.5 mg/día.

Pacientes con insuficiencia renal ligera (Clearance > 40 ml/min): las dosis son las mismas que las de los pacientes normales.

Pacientes con insuficiencia renal moderada (Clearance 15—39 ml/min): debe iniciarse el tratamiento con una dosis más baja no pasando de los 2.5 mg en 24 horas

Pacientes con insuficiencia renal grave (Clearance < 15 mL/min): el naratriptán está contraindicado en estos pacientes

PRESENTACIÓN:

MIRAGRAN

Envase conteniendo:

Blister con XXX comprimidos recubiertos de 2,5 mg

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente, a no más de 25°C en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL