

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Naramig 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,5 mg de naratriptán (como naratriptán hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 94,07 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, verdes, con forma de “D”, biconvexos, marcados con GX CE5 en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento agudo de la fase de cefalea de ataques de migraña con o sin aura.

#### 4.2 Posología y forma de administración

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

No utilizar Naramig profilácticamente.

#### Posología

*Adultos (18-65 años):*

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

En caso de reaparición de los síntomas, tras una respuesta inicial, puede administrarse una segunda dosis siempre que haya un intervalo mínimo de cuatro horas entre las dos dosis. La dosis total no deberá exceder de dos comprimidos de 2,5 mg en un periodo de 24 horas.

Si un paciente no responde a la primera dosis de Naramig no deberá tomarse una segunda dosis para el mismo ataque ya que no se obtiene beneficio. Naramig puede utilizarse para subsiguientes ataques de migraña.

#### *Adolescentes (12-17 años):*

En un ensayo clínico realizado con 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):*

Naramig no está recomendado para uso en niños menores de 12 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

#### *Ancianos (más de 65 años):*

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de naratriptán en personas mayores de 65 años y, por consiguiente, no puede recomendarse su uso en este grupo de edad.

#### *Insuficiencia Renal:*

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

### Forma de administración

Los comprimidos de Naramig deben tragarse enteros con un poco de agua.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Previo infarto de miocardio, isquemia cardiaca, angina de Prinzmetal/vasoespasma coronario, vasculopatía periférica, pacientes con síntomas o signos concordantes con los de una isquemia cardiaca.

Historia de accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT).

Hipertensión moderada o severa, hipertensión leve no controlada.

Alteración grave de la función renal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) o hepática (grado C de la clasificación Child-Pugh).

Administración concomitante de ergotamina, derivados de ergotamina (incluyendo metisergida) y cualquier triptán/agonistas del receptor de la 5-hidroxitriptamina<sub>1</sub> (5-HT<sub>1</sub>) con naratriptán.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Naratriptán sólo debe utilizarse cuando se disponga de 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 cefaleas 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).

Todavía ha de determinarse la seguridad y eficacia de naratriptán administrado durante la fase de aura antes de comenzar la cefalea migrañosa.

Como con otros agonistas de los receptores de la 5-HT<sub>1</sub>, naratriptán no deberá administrarse a pacientes con factores de riesgo de una isquemia cardíaca, incluyendo aquellos pacientes fumadores empedernidos o que utilizan tratamiento sustitutivo de la nicotina sin realizar previamente una evaluación cardiovascular (ver sección 4.3). Se tendrá una consideración especial en el caso de mujeres postmenopáusicas y hombres de más de 40 años de edad 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 5-HT<sub>1</sub>.

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

Naratriptán contiene un grupo sulfonamida, por consiguiente existe un riesgo teórico de aparición de una reacción de hipersensibilidad en pacientes con hipersensibilidad a las sulfonamidas.

No deberá aumentarse la dosis recomendada de naratriptán.

Se han comunicado casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el tratamiento concomitante de triptanes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRNS). Si está clínicamente justificado el tratamiento concomitante con naratriptán y un ISRS/IRNS, se aconseja mantener al paciente bajo observación, especialmente al inicio del tratamiento, durante los incrementos de dosis, o al añadir otro medicamento serotoninérgico (ver sección 4.5).

Los efectos indeseables pueden ser más frecuentes durante la utilización concomitante de triptanes y preparados de hierbas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para la cefalea puede empeorarla. Si se experimenta o sospecha esta situación, debe consultarse al médico y se debe suspender el tratamiento. El diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicamentos se debe sospechar en pacientes con cefaleas frecuentes o diarias, a parte del (o debidas al) uso regular de medicamentos para la cefalea.

Este medicamento contiene lactosa anhidra. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios clínicos no han revelado la existencia de interacción alguna con alcohol o alimentos.

Naratriptán no inhibió las enzimas monoaminoxidasa *in vitro*. Por consiguiente, no se realizaron estudios de interacción *in vivo* con inhibidores de la monoaminoxidasa.

De los estudios *in vitro* se ha concluido que en el limitado metabolismo de naratriptán interviene una gran variedad de isoenzimas del citocromo P<sub>450</sub>. Por consiguiente, es improbable que haya interacciones metabólicas significativas con fármacos en las que participen enzimas específicas del citocromo P<sub>450</sub> (ver sección 5.2).

En estudios clínicos, no hubo evidencia de interacción con fármacos beta-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Los anticonceptivos orales disminuyen en un 30% el aclaramiento de naratriptán y el tabaquismo aumenta el aclaramiento total en un 30%. No se requiere, sin embargo, realizar ningún ajuste de dosis.

Ya que un 60% de naratriptán se excreta por vía renal, representando la secreción renal activa aproximadamente un 30% del aclaramiento total, podría ser posible que hubiera interacciones con otros fármacos que también se secreten por vía renal. Sin embargo, debido al perfil de seguridad de naratriptán, es probable que la inhibición de la secreción de naratriptán tenga una importancia menor, mientras que deberá considerarse la posibilidad de que naratriptán inhiba otros fármacos secretados activamente.

Hay datos limitados acerca de interacciones con ergotamina, preparados conteniendo ergotamina, dihidroergotamina (DHE) o sumatriptán. El incrementado riesgo de vasoespasmo coronario es una posibilidad teórica de la coadministración de aquellos y agonistas del receptor 5-HT<sub>1</sub> (ver sección 4.3).

Deberán transcurrir al menos 24 horas tras la administración de naratriptán antes de administrar un preparado conteniendo ergotamina o cualquier triptan/agonista del receptor 5-HT<sub>1</sub>. A la inversa, deberán transcurrir al menos 24 horas tras la administración de un preparado conteniendo ergotamina antes de administrar naratriptán.

Ha habido notificaciones de pacientes con síntomas compatibles con los del síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRNS) y triptanes (ver sección 4.4).

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

La evaluación de los estudios de experimentación con animales no indica la existencia de efectos teratogénicos directos. No obstante, 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 post-comercialización 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 solamente deberá considerarse 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 excretan en la leche de ratas en el periodo de lactancia. Se observaron efectos transitorios en el desarrollo pre y postnatal de neonatos de rata, solamente cuando la exposición materna excedió suficientemente la exposición máxima en humanos. No se han realizado estudios para determinar el nivel de transferencia de naratriptán a la leche en mujeres en periodo de lactancia. Se recomienda que la exposición en el niño sea reducida al mínimo evitando la lactancia durante las 24 horas siguientes al tratamiento.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Como resultado 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**

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

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando los siguientes términos: frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras 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

Muy raras Vasoespasmo 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 (estos síntomas son generalmente transitorios, pueden ser intensos y afectar cualquier parte del cuerpo, incluyendo el pecho y la garganta)

### **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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9 Sobredosis**

La administración de una dosis elevada de 25 mg de naratriptán a un hombre sano causó un aumento de la presión sanguínea de hasta 71 mmHg, dando origen a la aparición de acontecimientos adversos incluyendo aturdimiento, tirantez en el cuello, cansancio y pérdida de coordinación. La presión sanguínea volvió a los valores basales a las 8 horas de la administración sin otra intervención farmacológica.

No se conoce el efecto que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal tiene sobre las concentraciones plasmáticas de 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 5-HT<sub>1</sub>, código ATC: N02C C02.

### Mecanismo de acción

Naratriptán ha mostrado ser un agonista selectivo de los receptores de la 5-hidroxitriptamina<sub>1</sub> (5-HT<sub>1</sub>) que intervienen en la contracción vascular. Naratriptán tiene una elevada afinidad por los receptores clonados humanos 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>; se considera que el receptor 5-HT<sub>1B</sub> corresponde al receptor vascular 5-HT<sub>1</sub> que interviene en la contracción de los vasos sanguíneos intracraneales. Naratriptán tiene poco o ningún efecto sobre otros subtipos de receptor 5-HT (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> y 5-HT<sub>7</sub>).

En animales, naratriptán constriñe selectivamente la circulación de la arteria carótida. Además, los estudios de experimentación realizados con animales señalan que naratriptán inhibe la actividad del nervio trigémino. Ambas acciones pueden contribuir a la acción antimigrañosa de naratriptán en humanos.

### Eficacia clínica y seguridad

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras administrarse por vía oral naratriptán es absorbido, observándose concentraciones plasmáticas máximas a las 2-3 horas. Después de administrar un comprimido de 2,5 mg, el valor de C<sub>máx</sub> es de aproximadamente 8,3 ng/ml (95% de IC: 6,5 a 10,5 ng/ml) en mujeres y de 5,4 ng/ml (95% de IC: 4,7 a 6,1 ng/ml) en hombres.

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

### Distribución

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

### Metabolismo o Biotransformación

El aclaramiento medio tras administración por vía intravenosa fue de 470 ml/min en hombres y 380 ml/min en mujeres. El aclaramiento renal es similar en hombres y mujeres con 220 ml/min y es más elevado que la filtración glomerular, indicando que naratriptán se excreta activamente en los túbulos renales. Naratriptán se excreta predominantemente en orina, recuperándose un 50% de la dosis en forma de naratriptán inalterado y 30% como metabolitos inactivos. *In vitro*, naratriptán es metabolizado por una amplia variedad de isoenzimas del citocromo P<sub>450</sub>. Consecuentemente, no se anticipa la existencia de interacciones metabólicas significativas de naratriptán con otros fármacos (ver sección 4.5).

Naratriptán no inhibe las enzimas del citocromo P<sub>450</sub>. Se desconoce si naratriptán tiene un potencial inductor de isoenzimas humanas, no obstante, no mostró que produjera cambios significativos en la expresión de isoformas del citocromo P<sub>450</sub> hepáticas en ratas.

### Eliminación

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

### Poblaciones especiales de pacientes:

#### *Ancianos*

En ancianos sanos (n=12), el aclaramiento disminuyó en un 26% y el valor del área bajo la curva aumentó en un 30%, cuando se compararon los valores con los de jóvenes sanos (n=12) en el mismo estudio (ver sección 4.2).

#### *Sexo*

Los valores de área bajo la curva y C<sub>máx</sub> fueron aproximadamente un 35% más bajos en hombres, en comparación con mujeres, posiblemente debido al uso concomitante de contraceptivos orales, no obstante, no hubo diferencias en eficacia y tolerancia en el uso clínico. Por consiguiente, no se requiere ajustar la dosis en razón del sexo (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia renal*

La excreción renal es la principal vía de eliminación de naratriptán. Por lo tanto, la exposición a naratriptán puede verse aumentada en pacientes con alteración renal. En un estudio realizado con pacientes, hombres y mujeres, con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 18 a 115 ml/min; n=15) equiparados en cuanto a sexo, edad y peso con personas sanas (n=8), en los pacientes con insuficiencia renal hubo un aumento de aproximadamente 80% en el valor de  $t_{1/2}$  y una disminución de aproximadamente 50% del aclaramiento (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia hepática*

El hígado juega un papel menor en el aclaramiento de naratriptán administrado por vía oral. En un estudio realizado con pacientes, hombres y mujeres, con insuficiencia hepática (grado A o B de la clasificación de Child-Pugh; n=8) equiparados en cuanto a sexo, edad y peso con personas sanas que recibieron naratriptán por vía oral, los pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de aproximadamente 40% en el valor de  $t_{1/2}$  y una disminución de aproximadamente 30% en el aclaramiento (ver sección 4.2).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se observaron efectos preclínicos en los estudios de toxicidad con dosis únicas y repetidas, solamente cuando las exposiciones excedían suficientemente la exposición máxima en humanos.

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

En los estudios de carcinogenicidad con rata y ratón, no se hallaron tumores que fueran relevantes para el uso clínico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Lactosa anhidra

Croscarmelosa de sodio

Estearato de magnesio

#### Cubierta pelicular:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Triacetina

Óxido de hierro amarillo (E172)

Indigotina (carmín de índigo) (E132)

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de aluminio resistente para niños formado por una lámina de PVC y una capa de papel/aluminio/polibutil metacrilato/PVC.

El embalaje alveolar contiene 2, 3, 4, 6, 12 o 18 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Glaxo, S.A.

Parque Tecnológico de Madrid

C/Severo Ochoa, 2

28760 Tres Cantos, Madrid.

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

61.828.

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

Fecha de la primera autorización: 31 Julio 1998

Fecha de la última renovación: 10 Marzo 2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2016