

## **MIRAGRAN**

### **ANTIMIGRAÑOSO**

#### **BIOEQUIVALENTE**

#### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene: Naratriptan clorhidrato 2.5 mg. Excipientes c.s.

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

##### **Farmacodinamia**

Se ha demostrado que el naratriptán es un agonista selectivo de los receptores de la serotonina 5-HT<sub>1</sub> tipos B y D, que median la contracción vascular. Este tipo de receptor se encuentra predominantemente en los vasos sanguíneos intracraneales (cerebrales y dures). El naratriptán tiene poco o ningún efecto sobre los otros subtipos de receptores 5-HT (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> y 5-HT<sub>7</sub>). 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 naratriptan actúa sobre los receptores 5-HT<sub>1</sub> de dichos vasos provocando una vasocontracción del lecho carotídeo y bloqueando la liberación de los neuropéptidos pro-inflamatorios.

##### **Farmacocinética**

Absorción: Tras su administración por vía oral, el naratriptán se absorbe rápidamente, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a las 2 a 3 horas. Tras la administración de un comprimido de 2,5 mg de naratriptán, la C<sub>máx</sub> es aproximadamente 8,3 ng/ml (IC del 95%: 6,5 a 10,5 ng/ml) en la mujer y 5,4 ng/ml (IC del 95%: 4,7 a 6,1 ng/ml) en el varón. La biodisponibilidad oral es del 74% en la mujer y 63% en el varón, sin ninguna diferencia en la eficacia y tolerancia durante su uso clínico. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis según el sexo.

Distribución: El naratriptán se distribuye en un volumen de 170 l. Su unión con las proteínas plasmáticas es bajo (29%).

Metabolismo: El naratriptán sufre un metabolismo mediado por varias isoenzimas del citocromo P450, originándose varios metabolitos inactivos.

Eliminación: El naratriptán se excreta predominantemente en la orina, recuperándose un 50% de la dosis como naratriptán inalterado, y un 30% como metabolitos inactivos. La vida media promedio de eliminación (t<sub>1/2</sub>) es de 6 horas.

##### **Poblaciones especiales**

Personas de edad avanzada: En sujetos de edad avanzada sanos la depuración disminuyó en un 26%, en comparación con la exhibida por sujetos jóvenes sanos.

Sexo: El ABC y C<sub>máx</sub> del naratriptán fueron 35% más bajos, aproximadamente, en los varones en comparación con las mujeres, aunque no se observaron diferencias en lo referente a la eficacia y tolerancia en su uso clínico. Por tanto, no es necesario realizar ajustes en la dosificación según el sexo.

Insuficiencia renal: La excreción renal es la principal vía de eliminación del naratriptán. Por lo tanto, la exposición al naratriptán puede aumentar en los pacientes con enfermedades renales. En pacientes con insuficiencia renal moderada el aclaramiento del naratriptan es menor (50%) lo que resulta en un aumento notable de la vida media de eliminación (de 6 a 11 horas), así como de las concentraciones máximas que aumentan hasta un 40%.

Insuficiencia hepática: El hígado desempeña un papel secundario en la depuración del naratriptán administrado por vía oral. En los pacientes con compromiso hepático se presenta un aumento de aproximadamente un 40% de la  $t_{1/2}$  y una reducción de aproximadamente un 30% de la depuración.

### **INDICACIONES**

Tratamiento de los ataques agudos de migraña con o sin aura.

### **EFFECTOS ADVERSOS**

A continuación se listan los efectos adversos por sistema orgánico y frecuencia. La frecuencia se define como: muy común ( $>1/10$ ), común ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), no común ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ), rara ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ) y muy rara ( $<1/10000$ ).

Trastornos del sistema nervioso: Común: Sensación de hormigueo (mayor de 1% y menor de o igual a 10%). Este suele ser de corta duración, y puede ser de intensidad severa y afectar cualquier parte del cuerpo, incluso el tórax o garganta.

Trastornos gastrointestinales: Comunes: Náuseas y vómitos. Estos eventos se produjeron en algunos pacientes, pero no es clara su relación con la administración de naratriptán.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: No común: Sensación de pesadez. Esta suele ser de corta duración y pueden ser de intensidad severa y afectar cualquier parte del cuerpo, incluyendo tórax o garganta.

Trastornos generales y problemas en el sitio de administración: Los siguientes síntomas suelen ser de corta duración y pueden ser de intensidad severa y afectar cualquier parte del cuerpo, incluso el tórax o garganta: Comunes: Dolor y sensación de calor. No comunes: Sensaciones de presión o tensión.

Datos de postcomercialización: Trastornos del sistema inmunológico: Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad que varían desde hipersensibilidad cutánea hasta anafilaxia.

Trastornos cardíacos: Muy raros: Vasoespasmo de la arteria coronaria, cambios isquémicos transitorios en ECG, angina e infarto de miocardio.

Trastornos vasculares: Muy raro: Isquemia vascular periférica.

Trastornos gastrointestinales: Muy raro: Colitis isquémica.

### **CONTRAINDICACIONES**

MIRAGRAN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación. Pacientes hayan sufrido un infarto de miocardio o que padezcan alguna cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal/vasoespasmo coronario, vasculopatía periférica o en pacientes que presenten síntomas o signos consistentes con los de una cardiopatía isquémica. MIRAGRAN no debe administrarse a pacientes con antecedentes de un accidente vascular encefálico o accidente isquémico transitorio; a pacientes con hipertensión no controlada y con una función renal o hepática seriamente comprometida.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

MIRAGRAN solamente debe utilizarse cuando exista diagnóstico claro de migraña. El uso de MIRAGRAN 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 diagnosticados previamente como migrañosos, así como en 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. Como en el

caso de otros agonistas de los receptores de la serotonina 5-HT<sub>1</sub>, MIRAGRAN no debe administrarse a pacientes con probabilidad de presentar alguna cardiopatía no diagnosticada, sin antes practicar una evaluación previa de la enfermedad cardiovascular subyacente. Tales pacientes incluyen mujeres postmenopáusicas, varones de más de 40 años y pacientes con factores de riesgo coronario. Han surgido comunicaciones de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anormalidades neuromusculares) después de administrar un tratamiento concomitante con triptanos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS). Si el tratamiento concomitante con naratriptán y algún ISRS/IRNS es clínicamente necesario, se recomienda instituir una vigilancia adecuada del paciente. No se recomienda la administración concomitante de MIRAGRAN con ergotamina y derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida) y algún triptano/agonista de los receptores 5-HT<sub>1</sub>. Sin embargo, la co-administración de MIRAGRAN con ergotamina, dihidroergotamina o sumatriptán no ha dado resultados clínicamente significativos sobre la presión arterial, frecuencia cardíaca o ECG, ni afectó la exposición al naratriptán. MIRAGRAN contiene un componente sulfonamida y por lo tanto existe un riesgo teórico de que se presente una reacción de hipersensibilidad en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas. No debe sobrepasarse la dosis recomendada de MIRAGRAN. Embarazo y lactancia: MIRAGRAN debe usarse durante el embarazo solamente si los beneficios esperados justifican al potencial riesgo para el feto. Lactancia: Naratriptán y/o los metabolitos relacionados con el fármaco se secretan por la leche de las ratas lactantes. Se debe tener precaución al considerar la administración MIRAGRAN a mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria: Se recomienda extremar precauciones a los pacientes que desempeñen tareas que requieran destreza (p.ej.: conducir vehículos u operar maquinaria), ya que puede presentarse somnolencia como resultado de la migraña.

MIRAGRAN no debe indicarse profilácticamente.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Han surgido comunicaciones de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anormalidades neuromusculares) después de administrar un tratamiento concomitante con triptanos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS). Si el tratamiento concomitante con naratriptán y algún ISRS/IRNS es clínicamente necesario, se recomienda instituir una vigilancia adecuada del paciente. No hay evidencia de alguna interacción farmacocinética entre el naratriptán y los agentes  $\beta$ -bloqueadores, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, alcohol o comidas. El naratriptán no inhibe las enzimas de la monoaminoxidasa; por lo tanto, no se esperan interacciones con los inhibidores de la monoaminoxidasa. Además, el metabolismo limitado del naratriptán y la amplia gama de isoenzimas del citocromo P450 indican que es improbable que se produzcan interacciones importantes con el naratriptán.

### **POSOLOGÍA**

Adultos (18 a 65 años de edad): La dosis recomendada de MIRAGRAN es de 1 solo comprimido de 2.5 mg. La dosis total no debe exceder dos comprimidos de 2.5 mg administrados en cualquier período de 24 horas. Si los síntomas de la migraña volvieran a

aparecer tras una respuesta inicial, puede tomarse una segunda dosis siempre y cuando haya transcurrido un intervalo mínimo de 4 horas entre las 2 dosis. Si alguno de los pacientes no respondiera a la primera dosis de MIRAGRAN, no es probable que se logre algún beneficio al administrar una segunda dosis para el mismo ataque.

Adolescentes (12 a 17 años de edad): No se ha demostrado la eficacia del naratriptán en esta población, por lo cual no es posible recomendar su uso.

Niños (de menos de 12 años de edad): No hay datos sobre el uso de naratriptán en niños menores de 12 años de edad por lo tanto no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Personas de edad avanzada (de más de 65 años de edad): No se han evaluado la seguridad y la eficacia del naratriptán en personas de más de 65 años.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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.

### **PRESENTACIÓN**

MIRAGRAN se presenta en un envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos de 2.5 mg.