

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naramig 2,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Naratriptaanihydrokloridia vastaten 2,5 mg naratriptaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

94,07 mg vedetöntä laktoosia/kalvopäällysteinen tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Tabletti on vihreä, kalvopäällysteinen, D:n mallinen ja kaksoiskupera, toisella puolella on kaiverrus GX CE5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Ennako-oirein tai ilman niitä esiintyvien migreenikohtausten päänsärkyvaiheen akuuttihoito.

4.2. Annostus ja antotapa

Naramig-tabletti tulisi ottaa niin varhain kuin mahdollista migreenipäänsäryn alettua, mutta se on tehokas myöhemminkin otettuna.

Naramig-tabletteja ei pidä käyttää profylaktisesti.

Annostus

Aikuiset (18 – 65-vuotiaat)

Suosittelun Naramig-annos on yksi 2,5 mg tabletti.

Jos ensimmäinen tabletti on poistanut oireet, mutta ne uusiutuvat, voidaan ottaa toinen tabletti edellyttäen, että on kulunut vähintään neljä tuntia edellisestä annoksesta. Enintään kaksi 2,5 mg:n tablettia voidaan ottaa 24 tunnin kuluessa.

Jos potilas ei saa helpotusta ensimmäisestä Naramig-tabletista, saman kohtauksen hoitoon ei pidä ottaa toista tablettia, koska tästä ei ole osoitettu olevan hyötyä.

Naramig-tabletteja voidaan kuitenkin käyttää seuraavien migreenikohtauksien hoitoon.

Nuoret (12 – 17-vuotiaat)

Nuorilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa havaittiin voimakas plasebovaikutus. Naratriptaanin tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu ja siten sen käyttöä ei voida suositella.

Lapset (alle 12-vuotiaat)

Naramig-tabletteja ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, koska turvallisuudesta ja tehosta ei ole

riittävästi tietoa.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Naratriptaanin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla ei ole selvitetty ja sen vuoksi käyttöä ei suositella tämänikäisille.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt, maksimivuorokausiannos on yksi 2,5 mg tabletti. Naratriptaanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joiden munuaisten toiminta on voimakkaasti heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Suurin vuorokausiannos potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt vähän tai kohtalaisesti on yksi 2,5 mg tabletti. Naratriptaanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joiden maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Naramig-tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisemmin sairastettu sydäninfarkti. Iskeeminen sydäntauti, Prinzmetalin varianttiangina / sepelvaltimospasmi, perifeerinen verisuonitauti. Potilailla esiintyvät iskeemisen sydänsairauden oireet.

Potilaalla on ollut aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Keskivaikea tai vaikea hypertonia tai lievä kontrolloimaton hypertonia.

Huomattavasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) tai maksan toiminta (Child-Pugh luokka C).

Ergotamiinin tai sen johdannaisten (myös metysergidin) ja jonkin triptaanin/5-HT₁-reseptoriagonistin samanaikainen antaminen.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Naratriptaania tulee käyttää vain, kun migreenin diagnoosi on varma.

Naratriptaania ei ole tarkoitettu käytettäväksi hemiplegiseen, basilaariseen tai oftalmoplegiseen migreeniin.

Ennen kuin mikä tahansa akuuttihoito aloitetaan päänsärkypotilailla, joilla aikaisemmin ei ole diagnosoitu migreeniä tai joilla esiintyy migreenille epätyypillisiä oireita, tulisi sulkea pois muut mahdolliset vakavat neurologiset sairaudet. On otettava huomioon, että migreenipotilailla sinänsä saattaa olla suurempi riski saada tiettyjä aivoverisuoniperäisiä häiriöitä (mm. aivohalvaus tai TIA).

Auravaiheessa, ennen migreenipäänsäryn alkamista otetun naratriptaanin turvallisuus ja teho on vielä selvitettävä.

Kuten muitakaan 5-HT₁-reseptoriagonisteja, naratriptaania ei tule antaa potilaille, joilla on iskeemiselle sydänsairaudelle altistavia tekijöitä, mukaan lukien potilaat, jotka tupakoivat paljon tai jotka käyttävät nikotiinin korvaushoitoa, ilman mahdollisen sydänsairauden ennakkoselvitystä (ks.

kohta 4.3). Erityistä varovaisuutta on noudatettava postmenopausaalisten naisten ja yli 40-vuotiaiden miesten kohdalla, joilla on näitä altistavia tekijöitä. Ennakkoselvityksissä ei kuitenkaan kaikkien potilaiden sydänsairaus välttämättä tule ilmi ja joissakin erittäin harvoissa tapauksissa vakavia sydänoireita on esiintynyt 5-HT₁-agonisteja saaneilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta.

Pian naratriptaatin ottamisen jälkeen potilaalle saattaa ilmaantua ohimeneviä oireita: rintakipua ja puristavaa tunnetta, joka voi olla voimakasta ja tuntua myös kurkussa (ks. kohta 4.8). Kun oireiden katsotaan olevan merkki iskeemisestä sydänsairaudesta, naratriptaatin ottaminen on lopetettava ja potilaan tila on arvioitava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Naratriptaanissa on sulfonamidikomponentti ja sen vuoksi on teoreettisesti mahdollista, että sulfa-allerginen potilas voi saada allergisen reaktion naratriptaanista.

Suosittelua naratriptaaniannosta ei tule ylittää.

Serotoniinisyndroomaa (johon on liittynyt mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston oireita ja hermosto-lihasoireita) on raportoitu, kun triptaaneja on annettu samanaikaisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI:t) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI:t) kanssa. Jos naratriptaatin käyttö yhdessä SSRI:n tai SNRI:n kanssa on kliinisesti perusteltua, potilaita on syytä seurata tarkoin, erityisesti hoidon alkuvaiheessa, jolloin annoksia nostetaan, tai jos hoitoon lisätään jokin muu serotonerginen lääke (ks. kohta 4.5).

Haittavaikutukset voivat olla yleisempiä, jos triptaaneja käytetään yhdessä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Minkä tahansa kipulääkkeen pitkäaikainen käyttö päänsäryn hoitoon, voi tehdä päänsäryn pahemmaksi. Jos potilas kokee tai epäilee tällaista, hänen tulee ottaa yhteys lääkäriin ja lopettaa hoito. Lääkkeiden liikakäyttöön liittyvää päänsärkyä on syytä epäillä potilailla, joilla on usein päänsärkyä huolimatta säännöllisestä päänsärky-lääkityksestä (tai juuri sen vuoksi).

Tämä lääkevalmiste sisältää vedetöntä laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä lääketutkimuksissa ei tullut ilmi interaktioita alkoholin tai ruuan kanssa.

Naratriptaani ei estänyt monamiinioksidaasi-entsyymejä *in vitro*. Sen vuoksi sillä ei ole suoritettu *in vivo* interaktiotutkimuksia MAO-inhibiittoreiden kanssa.

In vitro tutkimusten perusteella on päätelty, että suuri määrä eri sytokromi P450-isoentsyymejä osallistuu vähäisessä määrin naratriptaatin metaboloitumiseen. Sen vuoksi spesifien sytokromi P450-isoentsyymien välittämät merkittävät metaboliset interaktiot ovat epätodennäköisiä (ks. kohta 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu interaktioita beetasalpaajien, trisyklisten antidepressiivien tai selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien kanssa.

Ehkäisytabletit vähensivät naratriptaatin kokonaispuhdistumaa 30 %:lla ja tupakointi lisää kokonaispuhdistumaa 30 %:lla. Annoksia ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Koska 60 % naratriptaanista erittyy munuaisten kautta, aktiivisen munuaiserytyksen vastatessa noin 30 %:sta kokonaispuhdistumasta, voivat interaktiot muiden munuaisten kautta erittyvien lääkkeiden kanssa olla mahdollisia. Naratriptaanin turvallisuusprofiilin perusteella sen erittymisen estymisellä ei todennäköisesti ole merkitystä, mutta on otettava huomioon, että naratriptaani voi estää muiden lääkkeiden aktiivista erittymistä.

Interaktioista ergotamiinin, ergotamiinia sisältävien valmisteiden, dihydroergotamiinin tai sumatriptaanin kanssa on rajoitetusti tietoa. Teoriassa näiden ja muiden 5-HT₁-reseptoriagonistien samanaikaiseen käyttöön naratriptaanin kanssa liittyy lisääntynyt sydämen vasospasmin mahdollisuus. (ks. kohta 4.3)

Naratriptaanin ottamisesta on oltava kulunut vähintään 24 tuntia ennen kuin potilas voi ottaa ergotamiinia sisältävää lääkettä tai jotain muuta triptaania / 5-HT₁-reseptoriagonistia. Vastaavasti ergotamiinivalmisteen ottamisesta on oltava kulunut vähintään 24 tuntia ennen naratriptaanin ottamista.

Joissakin raporteissa kuvataan potilaita, joilla on serotoniinisydroomaan sopivia oireita: henkisen tilan muutoksia, autonomisen hermoston epävakautta ja hermo/lihaspoikkeavuuksia selektiivisen serotoniinin takaisinotonestäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinotonestäjän (SNRI) ja triptaanien käytön seurauksena (ks. kohta 4.4).

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeiden tulokset eivät osoita suoraa teratogeenista vaikutusta. Naratriptaanin on kuitenkin havaittu hidastavan kanin sikiön luunmuodostusta ja mahdollisesti vaikuttavan alkion elinkelpoisuuteen.

Prospektiivisiin raskausrekistereihin on markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoitu vähemmän kuin 60 syntynyttä lasta naisille, jotka olivat raskauden aikana altistuneet naratriptaanille. Koska tietoa on kertynyt vähän, syntyvään lapseen kohdistuvaa epämuodostumien riskiä raskaudenaikaisessa käytössä ei voida lopullisesti arvioida.

Naratriptaanin käyttöä tulisi harkita vain, jos äidille koituva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imetys

Naratriptaani ja/tai sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Vastasyntyneiden rottien pre- ja postnataalisessa kehityksessä havaittiin ohimeneviä vaikutuksia vain silloin, kun emon altistus oli huomattavasti suurinta humaaniaaltistusta suurempi. Ei ole tutkittu minkälaisina pitoisuuksina naratriptaani erittyy äidinmaitoon. Lapsen altistuksen minimoimiseksi imettämistä suositellaan välttämään 24 tuntia naratriptaanin ottamisesta.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Migreenistä tai sen naratriptaanihoidosta johtuvaa uneliaisuutta saattaa esiintyä. Tarkkaavaisuutta vaativia tehtäviä (esim. auton ajo tai koneiden käyttö) suorittavien on syytä olla varovaisia.

4.8. Haittavaikutukset

Jotkut haittavaikutuksina raportoiduista oireista voivat kuulua itse migreenikohtaukseen.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan käyttäen seuraavia luokkia:

yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$).

Immuunijärjestelmä

harvinainen anafylaksia

Hermosto

yleinen kihelmöinnin tunne, huimaus, uneliaisuus
harvinainen voimakas uneliaisuus (somnolenssi)

Silmät

melko harvinainen näköhäiriöt

Sydän

melko harvinainen bradykardia, takykardia, sydämentykytys
hyvin harvinainen sepelvaltimospasmi, angina pectoris, sydäninfarkti

Verisuonisto

hyvin harvinainen perifeerinen vaskulaarinen iskemia

Ruoansulatuselimistö

yleinen pahoinvointi, oksentelu
harvinainen iskeeminen koliitti

Iho ja ihonalainen kudus

harvinainen ihottuma, urtikaria, kutina, kasvojen turvotus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

yleinen kuumotuksen, huonovointisuuden/väsymyksen tunne

melko harvinainen kipu, painon, puristuksen tai ahdistuksen tunne. Nämä oireet ovat yleensä ohimeneviä, voivat olla voimakkaita ja voivat esiintyä missä osassa kehoa tahansa, esim. rintakehällä ja kaulan alueella:

Tutkimukset

melko harvinainen Verenpaineen kohoaminen noin 5 mmHG:llä (systolinen) ja 3 mmHg:lla (diastolinen) enimmillään 12 tuntia lääkkeen ottamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Suuren, 25 mg:n, naratriptaaniannoksen antaminen terveelle miehelle nosti verenpainetta peräti 71 mmHg ja aiheutti haittavaikutuksia, mm. pyörrytystä, niskan jännitystä, väsymystä ja koordinaatiokyvyn häiriöitä. Verenpaine palasi normaaliksi 8 tuntia lääkkeen ottamisesta ilman farmakologisia interventioita.

Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin vaikutuksista plasman naratriptaaniipitoisuuksiin ei ole tietoa.

Hoito:

Jos potilas saa yliannoksen naratriptaania on häntä tarkkailtava vähintään 24 tunnin ajan ja tarvittaessa hoidettava oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset 5HT₁-reseptoriagonistit, ATC-koodi: N02CC02

Vaikutusmekanismi

Naratriptaani on 5-hydroksitryptamiini₁ (5-HT₁)-reseptoreiden, jotka välittävät vaskulaarista supistumista, selektiivinen agonisti. Naratriptaanilla on suuri affiniteetti kloonattuja humaanin 5-HT_{1B} ja 5-HT_{1D}-reseptoreita kohtaan; humaanin 5-HT_{1B}-reseptorin ajatellaan vastaavan vaskulaarista 5-HT₁-reseptoria, jonka stimulaatio johtaa intrakraniaalisten verisuonien supistumiseen. Naratriptaanilla on vain vähän tai ei lainkaan vaikutusta muihin 5-HT-reseptorialatyyppeihin (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ ja 5-HT₇).

Eläimillä naratriptaani aiheuttaa vasokonstriktion karotisverenkierrossa. Eläinkokeiden tulokset viittaavat siihen, että naratriptaani estää myös kolmoishermon aktiiviteettia. Molemmat toiminnot saattavat selittää naratriptaanin vaikutusta migreeniin ihmisillä.

Kliininen teho

Kliinisissä tutkimuksissa vaste alkoi noin tunnissa ja teho oli suurimmillaan neljässä tunnissa. 2,5 mg naratriptaania oli ensivaiheessa hieman vähemmän tehokas kuin 100 mg sumatriptaania. 24 tunnin tarkastelussa molemmat olivat kuitenkin yhtä tehokkaita ja 2,5 mg naratriptaanilla esiintyi kliinisissä tutkimuksissa hieman vähemmän haittavaikutuksia kuin 100 mg sumatriptaanilla. 2,5 mg naratriptaania ei ole verrattu kliinisissä lääketutkimuksissa 50 mg:aan sumatriptaania.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suurimmat naratriptaaniipitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 - 3 tuntia oraalisen annostelun jälkeen. 2,5 mg naratriptaanitabletin ottamisen jälkeen huippupitoisuus (C_{max}) on noin 8,3 ng/ml (95 % luottamusväli 6,5 - 10,5 ng/ml) naisilla ja 5,4 ng/ml (4,7 - 6,1 ng/ml) miehillä.

Oraalinen hyötyosuus on naisilla 74 % ja miehillä 63 %. Kliinisessä käytössä tehossa ja siedettävyydessä ei ole havaittu eroa sukupuolten välillä. Tämän vuoksi annostusta ei tarvitse määrittää sukupuolen mukaan.

Jakautuminen

Naratriptaanin jakautumistilavuus on 170 litraa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (29 %).

Biotransformaatio

Keskimääräinen puhdistuma iv-annostelun jälkeen oli miehillä 470 ml/min ja naisilla 380 ml/min. Puhdistuma munuaisten kautta on miehillä ja naisilla sama, 220 ml/min, mikä on enemmän kuin puhdistuma munuaiskierästä. Tämä viittaa siihen, että naratriptaani erittyy aktiivisesti

munuaistiehyeistä. Naratriptaani erittyy pääosin virtsaan, 50 % annoksesta muuttumattomana naratriptaanina ja 30 % inaktiiveina metabolitteina. *In vitro* monet sytokromi P450-isoentsyymit metaboloivat naratriptaania.

Naratriptaanilla ei siten odoteta olevan merkittäviä metabolisia interaktioita muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Naratriptaani ei estä sytokromi P450-entsyymejä. Naratriptaanin potentiaalia indusoida sytokromi P450-entsyymejä ihmisellä ei ole tutkittu. Rottatutkimuksissa naratriptaanilla ei havaittu tällaista potentiaalia.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on 6 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Terveillä vanhuksilla (n = 12), puhdistuma oli noin 26 % pienempi ja AUC noin 30 % suurempi kuin terveillä nuorilla (n = 12) samassa tutkimuksessa (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Naratriptaanin AUC ja C_{max} olivat miehillä noin 35 % pienempiä kuin naisilla, mahdollisesti johtuen samanaikaisesta ehkäisy pillereiden käytöstä. Kliinisesti tällä ei kuitenkaan ollut vaikutusta tehoon tai turvallisuuteen (ks. kohta 4.2). Tämän vuoksi annostelua ei tarvitse määrittää sukupuolen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Puhdistuma munuaisten kautta on naratriptaanin tärkein eliminaatioreitti. Täten munuaisten sairauksista kärsivillä potilailla altistuminen naratriptaanille voi olla suurempaa. Tutkimuksessa, jossa verrattiin munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä mies- ja naispotilaita (kreatiniinipuhdistuma 18 – 115 ml/min; n = 15) iän, sukupuolen ja painon mukaan samankaltaisiin terveisiin henkilöihin (n = 8), munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä $t_{1/2}$ piteni n. 80 % ja puhdistuma pieneni noin 50 % (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksalla on oraalisen naratriptaanin puhdistumassa vähäisempi merkitys. Tutkimuksessa, jossa verrattiin maksan vajaatoiminnasta kärsiviä mies- ja naispotilaita (Child-Pugh A ta B; n = 8) sukupuolen, iän ja painon mukaan samankaltaisiin terveisiin henkilöihin, jotka saivat oraalista naratriptaania, maksan vajaatoiminnasta kärsivillä $t_{1/2}$ oli noin 40 % pitempi ja puhdistuma noin 30 % pienempi (ks. kohta 4.2).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä kerta- ja toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa havaittiin vaikutuksia vain käytettäessä annoksia, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin ihmisen maksimialtistuksen annokset.

Tavanomaiset *in vitro* ja *in vivo* -tutkimukset eivät osoittaneet naratriptaanilla olevan genotoksisia vaikutuksia.

Hiiressä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu kliinisen käytön kannalta merkittäviä kasvaimia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

tabletti:

mikrokiteinen selluloosa,
vedetön laktoosi,
kroskarmelloosinatrium,
magnesiumstearaatti.

kalvopäällyste:
hypromelloosi,
titaanidioksidi (E171),
triasetiini,
keltainen rautaoksidi (E172),
indigokarmiini (E132).

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lapsiturvallinen alumiiniläpipainopakkaus, jossa on PVC ja paperi/alumiini/polybutyylimetakrylaatti/PVC kansi.

Läpipainopakkauksessa on 2, 3, 4, 6, 12 tai 18 Naramig-tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12783

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

myyntilupa myönnetty 11.8.1997
myyntilupa uudistettu viimeksi 10.3.2007.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naramig 2,5 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Naratriptanhydroklorid motsvarande 2,5 mg naratriptan.

Hjälpämnen med känd effekt:

94,07 mg vattenfri laktos/filmdragerad tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Tabletten är grön, filmdragerad, D-formad och bikonvex, märkt med GX CE5 på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärksfasen vid migränattacker med eller utan aura.

4.2. Dosering och administreringsätt

Naramig-tablett bör tas vid första tecknet på migränhuvudvärk men är effektiv även vid intag senare under huvudvärksfasen.

Naramig ska inte användas profylaktiskt.

Dosering

Vuxna (18–65 år)

Den rekommenderade dosen är en Naramig 2,5 mg tablett.

Om migränsymtomen av klingar efter den första dosen, men senare återkommer kan ytterligare en tablett tas under förutsättning att det går minst fyra timmar mellan dosintagen. Man kan ta högst två 2,5 mg tabletter inom 24 timmar.

Om effekten av den första Naramig-tabletten uteblir ska inte samma attack behandlas med ytterligare en dos, då det inte är visat att en andra tablett hjälper för samma attack.

Naramig kan dock tas vid behandling av följande migränattacker.

Ungdomar (12–17 år)

I en klinisk studie utförd på ungdomar noterades ett mycket högt placebosvar. Effekten av naratriptan för denna patientgrupp har inte visats, varför naratriptan inte kan rekommenderas.

Barn (under 12 år)

Naramig rekommenderas inte till behandling av barn under 12 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Äldre (över 65 år)

Säkerheten och effekten för naratriptan hos individer över 65 år har inte utvärderats varför naratriptan inte kan rekommenderas till denna åldersgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Maximal dygnsdos till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion är en 2,5 mg tablett. Användning av naratriptan är kontraindicerad till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Maximal dygnsdos till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion är en 2,5 mg tablett. Användning av naratriptan är kontraindicerad till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Naramig-tabletterna ska sväljas hela med vatten.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare hjärtinfarkt. Ischemisk hjärtsjukdom, Prinzmetals angina/koronarartärspasm, perifer kärlsjukdom. Patienter som har symtom på ischemisk hjärtsjukdom.

Patienter med anamnes på slaganfall eller transitoriska ischemiska attacker (TIA).

Medelsvår eller svår hypertoni eller mild okontrollerad hypertoni.

Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 15 ml/min) eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad C).

Samtidig administrering av ergotamin eller derivat av ergotamin (inklusive metysergid) eller en annan triptan/5-HT₁-receptoragonist.

4.4. Varningar och försiktighet

Naratriptan ska endast användas i de fall migrändiagnosen är helt säkerställd.

Naratriptan är inte indicerat vid hemiplegisk, basilaris- eller oftalmoplegisk migrän.

Liksom vid övrig akut huvudvärkbehandling bör andra allvarliga neurologiska tillstånd uteslutas innan man behandlar en patient med nydiagnostiserad migrän eller migränpatienter med atypiska symtom. Det ska noteras att migränpatienter kan löpa en ökad risk att drabbas av vissa cerebrovaskulära tillstånd (t.ex. slaganfall eller TIA).

Säkerhet och effekt för naratriptan, givet under aurafasen som föregår migränhuvudvärk, ska ännu fastställas.

Liksom med andra 5-HT₁-receptoragonister ska naratriptan inte ges till patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom inklusive patienter som är storrökare eller använder nikotinersättningsmedel utan att en utvärdering av eventuell hjärtsjukdom först görs (se avsnitt 4.3). Speciell försiktighet ska iakttas vid förskrivning till postmenopausala kvinnor samt män över 40 år med dessa riskfaktorer. Dessa utredningar identifierar dock inte alla patienter med hjärtsjukdom. Även hos patienter utan underliggande hjärtsjukdom har i mycket sällsynta fall allvarliga hjärtsymtom förekommit vid

behandling med 5-HT₁-agonister.

Snart efter intag av naratriptan kan övergående symtom förekomma såsom bröstsmärta och tryckkänsla som kan vara intensiva och stråla upp mot halsen (se avsnitt 4.8). Vid misstanke om att sådana symtom kan tyda på ischemisk hjärtsjukdom ska behandlingen med naratriptan avbrytas och adekvat utredning ombesörjas (se avsnitt 4.8).

Naratriptan innehåller en sulfonamidkomponent varför det finns en teoretisk risk för överkänslighetsreaktion hos patienter med känd överkänslighet mot sulfonamider.

Den rekommenderade dosen av naratriptan ska inte överskridas.

Serotonergt syndrom (inkluderande förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära symtom) har rapporterats vid samtidig behandling med triptaner och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). När samtidig behandling med naratriptan och en SSRI/SNRI är kliniskt motiverad bör patienten följas upp på lämpligt sätt, speciellt under början av behandlingen, i samband med doshöjning eller tillägg av annan serotonerg behandling (se avsnitt 4.5).

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av triptaner och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Om smärtstillande läkemedel mot huvudvärk används under längre tid kan huvudvärken förvärras. Om denna situation uppstår eller misstänks ska patienten kontakta en läkare och avbryta behandlingen. Huvudvärk vid läkemedelsöveranvändning ska misstänkas hos patienter som har frekvent huvudvärk trots eller p.g.a. regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk.

Detta läkemedel innehåller vattenfri laktos. Patienter med något av följande sällsynta tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I kliniska studier har interaktioner med alkohol eller föda inte påvisats.

Naratriptan hämmade inte monoaminoxidaser *in vitro*. På grund av detta har interaktionsstudier *in vivo* inte utförts med MAO-hämmare.

Från *in vitro*-studier kan slutsatser dras att ett stort antal cytokrom P₄₅₀-isoenzymer medverkar i en begränsad metabolisering av naratriptan. Kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra läkemedel som metaboliseras via specifika cytokrom P₄₅₀-enzymer torde därför vara osannolika (se avsnitt 5.2).

I kliniska studier har man inte kunnat påvisa interaktion med betablockerare, tricykliska antidepressiva medel eller selektiva serotoninåterupptagshämmare.

Perorala antikonceptionsmedel minskar total clearance för naratriptan med 30 % och rökning ökar total clearance med 30 %. Dosjustering är dock inte nödvändig.

Då 60 % av naratriptan utsöndras via njurarna med aktiv sekretion motsvarande ca 30 % av total clearance kan interaktioner vara möjliga med andra läkemedel som också utsöndras via njurarna. På grund av säkerhetsprofilen för naratriptan saknar hämningen av dess utsöndring sannolikt betydelse. Möjligheten bör beaktas, att naratriptan kan hämma andra läkemedels aktiva utsöndring via njurarna.

Dokumentationen är begränsad om interaktion med ergotamin, ergotamininnehållande läkemedel,

dihydroergotamin och sumatriptan. Teoretiskt finns det en ökad risk för spasm i koronarkärlen med dessa och andra 5HT₁-receptoragonister vid samtidig användning. (se avsnitt 4.3).

Det ska gå minst 24 timmar efter att patienten tagit naratriptan innan ett läkemedel som innehåller ergotamin eller en annan triptan/5-HT₁-receptoragonist ges. Omvänt ska det gå minst 24 timmar efter att patienten tagit ett läkemedel som innehåller ergotamin innan naratriptan ges.

Det finns rapporter som beskriver patienter med symptom överensstämmande med serotonergt syndrom (inkluderande förändrat mentalt status, autonom instabilitet och neuromuskulära symptom) efter intag av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och triptaner (se avsnitt 4.4).

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Utvärdering av djurförsök ger inte hållpunkter för direkt teratogena effekter. Hos kaniner har emellertid fördröjd benbildning hos foster och nedsatt livsduglighet hos embryon observerats.

Data från prospektiva graviditetsregister efter marknadsintroduktion har dokumenterat graviditetsutfall hos färre än 60 kvinnor som exponerats för naratriptan. Med anledning av att det lilla antalet graviditetsutfall kan ingen definitiv slutsats dras beträffande risken för fosterskador efter exponering för naratriptan.

Naratriptan ska endast ges till gravida kvinnor där man bedömer att den förväntade nyttan hos modern överväger eventuell risk för fostret.

Amning

Naratriptan och/eller dess metaboliter passerar över i bröstmjölk hos råtta. Övergående påverkan på den pre- och postnatale utvecklingen hos nyfödda råttor har endast observerats då moderns dosexponering väl överstigit maximal exponering för människa. Inga studier har genomförts för att bestämma i vilken utsträckning naratriptan passerar över i modersmjölk. För att minimera barnets exponering rekommenderas att amning undviks 24 timmar efter intag av naratriptan.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dåsighet kan förekomma på grund av migränattacken eller dess behandling med naratriptan. Försiktighet rekommenderas när precisionskrävande uppgifter ska utföras (t.ex. bilkörning eller handhavande av maskiner).

4.8. Biverkningar

Vissa av symptomen rapporterade som biverkningar kan utgöra en del av själva migränattacken.

Biverkningarna har klassificerats enligt frekvens på följande sätt:

vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000).

Immunsystemet

sällsynta anafylaxi

Centrala och perifera nervsystemet

vanliga stickningar, yrsel, dåsighet
sällsynta kraftig sömnhighet (somnolens)

Ögon

mindre vanliga synstörningar

Hjärtat

mindre vanliga bradykardi, takykardi, hjärtklappning
mycket sällsynta koronarartärspasm, angina pectoris, hjärtinfarkt

Blodkärl

mycket sällsynta perifer vaskulär ischemi

Magtarmkanalen

vanliga illamående, kräkningar
sällsynta ischemisk kolit

Hud och subkutan vävnad

sällsynta hudutslag, urtikaria, klåda, ansiktsödem

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

vanliga värmekänsla, allmän sjukdomskänsla/trötthet

mindre vanliga smärta, tyngdkänsla, tryck- eller åtstrammingskänsla. Dessa symtom är vanligtvis övergående men kan vara intensiva och ha varierande lokalisation, inklusive bröstorg och hals:

Undersökningar

mindre vanliga Blodtrycksförhöjning med cirka 5 mmHg (systoliskt) och 3 mmHg (diastoliskt) upp till 12 timmar efter administrering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea

4.9. Överdoser

En hög dos, 25 mg naratriptan, till en frisk manlig försöksperson gav förhöjt blodtryck med upp till 71 mmHg och gav upphov till biverkningar, såsom svimningskänsla, spänning i nacken, trötthet och bristande koordinationsförmåga. Blodtrycket normaliserades 8 timmar efter intag utan någon farmakologisk behandling.

Det finns ingen dokumentation om hur hemodialys eller peritonealdialys påverkar naratriptankoncentrationen i plasma.

Behandling:

Om överdosering inträffar med naratriptan ska patienten övervakas i minst 24 timmar samt ges nödvändig symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva 5-HT-1-receptoragonister, ATC-kod: N02CC02

Verkningsmekanism

Naratriptan är en selektiv agonist för 5-hydroxytryptamin₁(5-HT₁)-receptorer, vilka medierar kärlsammandragning. Naratriptan har hög affinitet till klonade humana 5-HT_{1B}- och 5-HT_{1D}-receptorer. Den humana 5-HT_{1B}-receptorn anses motsvara den vaskulära 5-HT₁-receptor som medierar konstriktion av intrakraniella blodkärl. Naratriptan har liten eller ingen effekt på andra subtyper av 5HT-receptorer (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ och 5-HT₇).

Hos djur kontraherar naratriptan kraniella artärer inom karotisområdet. Dessutom tyder djurexperimentella fynd på att naratriptan hämmar aktivitet i trigeminusnerven. Båda dessa verkningsmekanismer kan bidra till naratriptans effekt på migrän hos människa.

Klinisk effekt

I kliniska studier inträder effekten efter cirka en timme och maximal effekt uppnås efter 4 timmar. Initial effekt av naratriptan 2,5 mg är något lägre än av sumatriptan 100 mg. Effekten över 24 timmar är emellertid likvärdig och förekomsten av biverkningar något lägre med naratriptan 2,5 mg än med sumatriptan 100 mg. Inga studier har genomförts för jämförelse av naratriptan 2,5 mg med sumatriptan 50 mg.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering uppnås maximal plasmakoncentration efter 2–3 timmar. Intag av naratriptan 2,5 mg tablett ger C_{max} cirka 8,3 ng/ml (95 % konfidensintervall 6,5–10,5 ng/ml) hos kvinnor och 5,4 ng/ml (4,7–6,1 ng/ml) hos män.

Biotillgängligheten efter oral tillförelse är 74 % hos kvinnor och 63 % hos män utan att några skillnader i effekt eller tolerabilitet har noterats mellan könen vid klinisk användning. Därför behövs ingen dosjustering efter kön.

Distribution

Naratriptans distributionsvolym är 170 liter. Plasmaproteinbindningen är låg (29 %).

Metabolism

Genomsnittligt clearance efter intravenös tillförelse var 470 ml/min hos män och 380 ml/min hos kvinnor. Renalt clearance är densamma hos män och kvinnor (220 ml/min) och är högre än den glomerulära filtrationen vilket talar för att naratriptan utsöndras via aktiv renal tubulär sekretion. Naratriptan utsöndras huvudsakligen i urinen; 50 % av dosen som oförändrat naratriptan och 30 % som inaktiva metaboliter. *In vitro* metaboliseras naratriptan av ett stort antal cytochrom P₄₅₀-isoenzymer.

Följaktligen förväntas inte naratriptan ge upphov till väsentliga metaboliska interaktioner med andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Naratriptan har inte visat sig inhibera några cytochrom P₄₅₀-enzymer. Eventuell human cytochrom P₄₅₀-enzyminducerande potential av naratriptan är inte studerad. Sådan potential har inte kunnat påvisas hos råttor.

Eliminering

Medelvärde för elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) är 6 timmar.

Speciella patientgrupper

Äldre

Hos äldre friska försökspersoner (n=12) minskade clearance med 26 % och AUC ökade med 30 % jämfört med friska unga försökspersoner (n=12) i en och samma studie (se avsnitt 4.2).

Kön

Naratriptans AUC och C_{max} var cirka 35 % lägre hos män jämfört med kvinnor, eventuellt beroende på samtidig användning av perorala antikonceptionsmedel. Vid klinisk användning har könsskillnader i effekt eller säkerhet inte påvisats (se avsnitt 4.2). Därför behövs ingen dosjustering relaterad till kön.

Nedsatt njurfunktion

Njurclearance är den viktigaste elimineringsvägen för naratriptan. Följaktligen kan exponering för naratriptan vara högre hos patienter med njursjukdom. Både män och kvinnor med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 18–115 ml/min; n=15) jämfördes i en studie med friska försökspersoner (n=8) som var matchade med avseende på kön, ålder och vikt. Patienterna med nedsatt njurfunktion hade cirka 80 % längre $t_{1/2}$ och cirka 50 % minskning av clearance (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Levern spelar en mindre roll för clearance av oralt tillfört naratriptan. Patienter av båda könen med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad A eller B; n=8) jämfördes i en studie med friska försökspersoner som var matchade med avseende på kön, ålder och vikt och som fick naratriptan peroralt. Patienter med nedsatt leverfunktion hade cirka 40 % längre $t_{1/2}$ och cirka 30 % minskning av clearance (se avsnitt 4.2).

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska toxicitetsstudier efter singel och upprepad dosering observerades effekter endast vid doser klart överstigande maximal human exponering.

Naratriptan visade inte någon genotoxisk aktivitet i ett standardbatteri av *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Inga kliniskt relevanta tumörer sågs vid karcinogenicitetsstudier på mus och råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

tablett:

mikrokristallin cellulosa,
vattenfri laktos,
kroskarmellosnatrium,
magnesiumstearat.

filmdragering:

hypromellos,
titandioxid (E171),
triacetin,
gul järnoxid (E172),
indigokarmin (E132).

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

3 år

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvars vid högst 30 °C.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Barnskyddande blister av aluminium och PVC, försluten med papper/aluminium/polybutylmetakrylat/PVC.

Blisterförpackningarna innehåller 2, 3, 4, 6, 12 eller 18 Naramig-tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Oy, Biskopsbron 9 A, 02230 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12783

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet 11.8.1997

Datum för den senaste förnyelsen 10.3.2007.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.11.2021