

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naramig 2,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Naratriptaanihydrokloridia vastaten 2,5 mg naratriptaania.

Apuaineet:

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.

Naramig-tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

Aikuiset (18 - 65 v):

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 v):

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.

Läkkäät potilaat (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 kontraindisoitua 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 kontraindisoitua potilaille, joiden maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt (Ks. kohta 5.2).

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys naratriptaanille tai 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 (kreatiniinin puhdistuma < 15 ml/min) tai maksan toiminta (Child-Pugh luokka C).

Ergotamiinin tai sen johdannaisten (myös metysergidin) tai 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 diagnostisoitu migreeniä tai joilla esiintyy migreenille epätyypillisiä oireita, tulisi poissulkea 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, mukaanlukien potilaat, jotka tupakoivat paljon tai jotka käyttävät nikotiinin korvaushoitoa, ilman mahdollisen sydänsairauden ennakkoselvitystä (ks. kohta 4.3). Erytistä varovaisuutta on noudatettava postmenopausaalisten naisten ja yli 40 vuotaiden 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) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) 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 päänsärkylääkityksestä (tai juuri sen vuoksi).

Naramig sisältää vedetöntä laktoosia ja sen vuoksi potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

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 munuais erityyksen vastatessa noin 30%:sta kokonaispuhdistumasta, voivat interaktiot muiden munuaisten kautta erittyvien lääkkeiden kanssa olla mahdollisia. Naratriptaatin 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 sumatriptaatin kanssa on rajoitetusti tietoa. Teoriassa näiden ja muiden 5-HT₁ reseptoriagonistien samanaikaiseen käyttöön naratriptaatin 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 epävakausta ja hermo/lihaspoikkeavuuksia selektiivisen serotoniinin takaisinotonestäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinotonestäjän (SNRI) ja triptaanien käytön seurauksena (ks. kohta 4.4).

4.6. Raskaus ja imetys

Lääkkeen turvallisuutta raskauden aikana ei ole näytetty toteen. Eläinkokeiden tulokset eivät osoita suoraa teratogeenista vaikutusta. Naratriptaanin on kuitenkin havaittu hidastavan kanin sikiön luunmuodostusta ja mahdollisesti vaikuttavan alkion elinkelpoisuuteen.

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

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 humaani-altistusta 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. Tarkkaavaisuutta vaativia tehtäviä (esim. auton ajo tai koneiden käyttö) suorittavien on syytä olla varovaisia, koska migreenikohtaus voi aiheuttaa väsymystä tai muita oireita.

4.8. Haittavaikutukset

Jotkut haittavaikutuksina raportoiduista oireista voivat kuulua itse migreenikohtaukseen.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan käyttäen seuraavia luokkia: yleisiä ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaisia ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinaisia ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinaisia ($< 1/10000$).

Immuunijärjestelmän oireet

harvinaisia anafylaksia

neurologia

yleisiä kihelmöinnin tunne, huimaus, uneliaisuus

silmät

melko harvinaisia näköhäiriöt

sydän

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

verisuonet

hyvin harvinaisia periferinen vaskulaarinen iskemia

maha/suolikanava

yleisiä pahoinvointi, oksentelu
harvinaisia iskeeminen koliitti

iho ja ihonalaiset kudokset

harvinaisia ihottuma, urtikaria, kutina, kasvojen turvotus

muut

yleisiä kuumotuksen, hunovointisuuden/väsymyksen tunne

melko harvinaisia 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:

tutkimustulokset

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

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 naratriptaanipitoisuuksiin 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

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.

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

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.

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

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

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 munuaiskeräsistä. Tämä viittaa siihen, että naratriptaani erittyy aktiivisesti munuaistiehyistä. Naratriptaani erittyy pääosin virtsaan, 50 % annoksesta muuttumattomana naratriptaanina ja 30 % inaktiivina metaboliitteina. 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.

Erityisryhmät:

Vanhukset:

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).

Sukupuolet:

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

Munuaisten toiminnanvaja:

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 (kreatiniinin puhdistuma 18 – 115 ml/min; $n = 15$) iän, sukupuolen ja painon mukaan samankaltaisiin terveisiin henkilöihin ($n = 8$), munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä $T_{1/2}$ oli n. 80 % pitempi ja puhdistuma noin 5 % pienempi (ks. kohta 4.2).

Maksan toiminnanvaja:

Maksalla on oraalisen naratriptaanin puhdistumassa vähäisempi merkitys. Tutkimuksessa, jossa verrattiin maksan toiminnanvajauksesta kärsiviä mies- ja naispotilaita (Child-Pugh A ta B; $n = 8$) sukupuolen, iän ja painon mukaan samankaltaisiin terveisiin henkilöihin, jotka saivat oraalista naratriptaania, maksan toiminnanvajauksesta 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. Kesto aika

3 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2, 3, 4, 6, 12 ja 18 tabl. läpipainopakkaus (Al/PVC/polybutyylimetakrylaatti).
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varoitusmerkinnät hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

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

11.3.2010