

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Naramig 2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg naratriptana (v obliki naratriptanijevega klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

94,07 mg brezvodne laktoze / filmsko obloženo tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Zelena bikonveksna filmsko obložena tableta v obliki črke D z oznako "GX CE5" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Naramig je indicirano za kratkotrajno zdravljenje migrenskih napadov z avro ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnik mora zdravilo Naramig vzeti čim prej po začetku migrenskega glavobola, vendar pa je zdravilo Naramig učinkovito tudi, če ga vzame v kasnejši fazi migrenskega glavobola.

Zdravilo Naramig se ne sme uporabljati v profilaktične namene.

Odmerjanje

Odrasli (stari od 18 do 65 let)

Priporočeni odmerek zdravila Naramig je ena 2,5 mg filmsko obložena tableta.

Če se po začetnem izboljšanju simptomi migrene ponovijo, lahko bolnik vzame drugi odmerek, vendar pa morajo med obema odmerkoma miniti najmanj 4 ure. Skupni odmerek v kateremkoli 24-urnem obdobju ne sme preseči dveh 2,5 mg filmsko obloženih tablet.

Če se bolnik na prvi odmerek zdravila Naramig ne odzove, ne sme vzeti še enega odmerka za isti napad, ker ni bilo opaziti, da bi drugi odmerek koristil. Bolnik lahko zdravilo Naramig vzame pri naslednjih (zaporednih) migrenskih napadih.

Mladostniki (stari od 12 do 17 let)

Pri mladostnikih je bil med kliničnim preizkušanjem opažen zelo visok odziv na placebo. Pri tej skupini bolnikov učinkovitost naratriptana torej ni bila dokazana, zato uporaba zdravila Naramig ni priporočljiva.

Otroci (mlajši od 12 let)

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Naramig pri otrocih pod 12 let ni priporočljiva.

Starostniki (starejši od 65 let)

Pri osebah, starejših od 65 let, varnosti in učinkovitosti naratriptana niso ovrednotili, zato ne moremo priporočiti uporabe pri tej starostni skupini.

Bolniki z okvaro ledvic

Največji skupni dnevni odmerek pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je ena 2,5 mg tableta. Uporaba naratriptana je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Največji skupni dnevni odmerek pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je ena 2,5 mg tableta. Uporaba naratriptana je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Tablete Naramig je treba pogoltniti cele z vodo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na naratriptan ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Predhodni miokardni infarkt, ishemična bolezen srca, Prinzmetalova angina pektoris/koronarni vazospazem, periferna vaskularna bolezen, bolniki, ki imajo simptome ali znake, ki ustrezajo ishemični boleznim srca.

Cerebrovaskularni (CVA) ali prehodni ishemični napad (TIA) v anamnezi.

Zmerna do huda hipertenzija, blaga nenadzorovana hipertenzija.

Huda okvara delovanja ledvic (očistek kreatinina < 0,25 ml/s oz. 15 ml/min) ali jeter (Child-Pugh stopnja C).

Sočasna uporaba naratriptana in ergotamina, derivatov ergotamina (vključno z metilsergidom) in kateregakoli triptana / agonist 5-hidroksitriptamin₁ (5-HT₁) receptorja, je kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Naratriptan smejo uporabljati le bolniki z jasno diagnozo migrene.

Zdravilo Naratriptan ni indicirano za zdravljenje hemiplegične, bazilarne ali oftalmoplegične migrene.

Kot pri ostalih drugih oblikah akutnega zdravljenja migrene je pri bolnikih, pri katerih migrena še ni bila potrjena, in pri bolnikih, ki imajo netipične simptome, potrebno izključiti druga potencialno resna nevrolška stanja. Pri bolnikih z migreno je treba upoštevati možno tveganje za pojav nekaterih cerebrovaskularnih dogodkov (npr. cerebrovaskularni insult CVA, tranzitorna ishemična ataka TIA).

Varnost in učinkovitost naratriptana, če ga bolnik vzame v fazi avre, še preden nastopi migrenski glavobol, je potrebno šele določiti.

Kot pri ostalih agonistih receptorja 5-HT₁ brez predhodne preiskave stanja srčno-žilnega sistema naratriptana ne smemo dajati bolnikom z dejavniki tveganja za razvoj ishemične bolezni srca, vključno z bolniki, ki so hudi kadilci ali uporabniki nikotinskega nadomestnega zdravljenja (glejte poglavje 4.3). Posebno pozornost je treba posvetiti ženskam v menopavzi in moškim, starejšim od 40 let, ki imajo te faktorje tveganja. Vendar pa kljub temu ovrednotenju morda ne bo prepoznan vsak bolnik z obolenjem srca in v zelo redkih primerih so se ob uporabi 5-HT₁ agonistov pojavili resni srčni dogodki pri bolnikih, ki niso imeli srčno-žilnega obolenja.

Po zaužitju naratriptana lahko pride do prehodnih simptomov kot so bolečina v prsih in stiskanje, ki je lahko močnejše in zajame tudi grlo (glejte poglavje 4.8). Ob sumu, da ti simptomi kažejo na ishemično bolezen srca, je treba izvesti ustrezne preiskave in do takrat bolnik ne sme vzeti nadaljnjih odmerkov naratriptana (glejte poglavje 4.8).

Naratriptan vsebuje sulfonamidno sestavino, zato obstaja teoretično tveganje za nastanek preobčutljivostne reakcije pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za sulfonamide.

Priporočenega odmerka naratriptana ne smemo prekoračiti.

Pri sočasnem zdravljenju s triptani in selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI)/zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI) so poročali o serotoninskem sindromu (vključno s spremembami duševnega stanja, z avtonomno nestabilnostjo in nevro-muskularnimi motnjami). Če je sočasno zdravljenje z naratriptanom in SSRI-jem/SNRI-jem klinično upravičeno, je treba bolnika ustrezno nadzirati, zlasti v času uvajanja zdravljenja, ob višanju odmerka ali dodajanju drugega serotoninergičnega zdravila (glejte poglavje 4.5).

Neželeni učinki so bolj pogosto pojavijo ob sočasni uporabi triptanov in rastlinskih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Dolgotrajna uporaba kateregakoli analgetika proti glavobolom lahko glavobole poslabša. Če se pojavi takšna situacija ali obstaja sum nanjo, se je potrebno posvetovati z zdravnikom in zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo kljub redni uporabi zdravil proti glavobolu (ali zaradi nje) pogoste ali vsakodnevne glavobole, morate posumiti na diagnozo glavobola zaradi čezmerne rabe zdravil.

To zdravilo vsebuje brezvodno laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Naramig vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Klinične študije niso pokazale interakcij z alkoholom ali hrano.

Naratriptan *in vitro* ni zaviral monoamino oksidaz. Zaradi tega *in vivo* študije medsebojnega delovanja z zaviralci monoamino oksidaz niso bile izvedene.

Iz *in vitro* študij so bili izpeljani zaključki, da so v omejeno presnovo naratriptana vpleteni različni izoencimi citokroma P450. Zaradi tega pomembnejše presnovne interakcije, ki bi vključevale specifične encime citokroma P450, niso verjetne (glejte poglavje 5.2).

V kliničnih študijah ni bilo dokazov o interakcijah z blokatorji beta, tricikličnimi antidepresivi ali selektivnimi zaviralci privzema serotonina.

Peroralni kontraceptivi zmanjšajo skupni očistek naratriptana za 30%, kajenje ga poveča za 30%. Vendar prilagajanje odmerka ni potrebno.

Ker se 60% naratriptana izloča preko ledvic z aktivnim izločanjem, ki predstavlja približno 30% celokupnega očistka, so možne interakcije z zdravili, ki se ravno tako izločajo preko ledvic. Vendar je zaradi varnostnega profila naratriptana inhibicija izločanja naratriptana verjetno manjšega pomena, treba pa je upoštevati možnost, da naratriptan zavre izločanje drugih zdravil, ki se aktivno izločajo.

Podatki o medsebojnem delovanju z ergotaminom, ergotamin vsebujočimi pripravki, dihidroergotaminom ali sumatriptanom so omejeni. Ob sočasni uporabi le-teh in agonistov 5-HT₁ receptorjev obstaja teoretična možnost povečanega tveganja za pojav koronarnega angiospazma (glejte poglavje 4.3).

Po uporabi naratriptana mora miniti najmanj 24 ur, preden bolnik vzame pripravek z ergotaminom ali katerikoli triptan / agonist 5-HT₁ receptorjev. Oziroma, 24 ur mora miniti tudi, preden bolnik vzame naratriptan, če je predhodno uporabil pripravek z ergotaminom.

Pri sočasnem zdravljenju s triptani in selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI)/zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI) so bolniki poročali o simptomih, ki so kazali na serotoninški sindrom (vključno s spremembami duševnega stanja, z avtonomno nestabilnostjo in nevrnomuskularnimi motnjami) (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Eksperimentalne študije na živalih ne kažejo na neposredne teratogene učinke. Vendar pa so pri kuncih opazili zapoznelo osifikacijo ploda in možne vplive na razvoj zarodka.

Podatki, dobljeni v obdobju trženja iz prospektivnih registrov nosečnosti, so dokumentirali izide nosečnosti, pri manj kot 60 ženskah izpostavljenih naratriptanu. Zaradi majhne velikosti vzorca ni mogoče dokončno sklepati o tveganju prirojenih napak po izpostavljenosti naratriptanu.

Uporaba naratriptana med nosečnostjo pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od kakršnegakoli možnega tveganja za plod.

Dojenje

Naratriptan in/ali z njim povezani metaboliti prehajajo v mleko doječih podgan. Prehodni učinek na pre- in post-natalni razvoj novorojenih podgan je bil opažen le v primeru, ko so bile podganje samice izpostavljene odmerkom, ki so močno presejali največjo izpostavljenost pri človeku. Študije stopnje prehajanja naratriptana v mleko doječih žensk niso bile izvedene. Priporočljivo je, da se s prenehanjem dojenja za 24 ur po uporabi naratriptana otrokova izpostavljenost naratriptanu zmanjša na minimum.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Zasplost se lahko pojavi kot posledica migrene ali njenega zdravljenja z naratriptanom. Priporočamo previdnost pri opravilih, za katera je potrebna spretnost, npr. vožnja ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Nekateri simptomi, o katerih so poročali kot o neželenih učinkih, so lahko del migrenskega napada.

Neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Bolezni imunskega sistema

redki: anafilaksija

Bolezni živčevja

pogosti: občutek mravljinčenja, omotica, zaspanost

redki: somnolenca

Očesne bolezni

občasni: motnje vida

Srčne bolezni

občasni: bradikardija, tahikardija, palpitacije

zelo redki: vazospazem koronarnih arterij, angina pectoris in miokardni infarkt

Žilne bolezni

zelo redki: ishemija perifernega žilja

Bolezni prebavil

pogosti: navzea, bruhanje

redki: ishemični kolitis

Bolezni kože in podkožja

redki: izpuščaji, koprivnica, srbenje, edem obraza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: občutek toplote, splošno slabo počutje/utrujenost

občasni: bolečina, občutek teže, pritiska ali stiskanja. Ti simptomi so običajno prehodni, lahko hudi in lahko prizadenejo katerikoli del telesa, tudi prsni koš ali žrelo.

Preiskave

občasni: povišan krvni tlak za približno 5 mm Hg (sistolčni) in 3 mm Hg (diastolični) za do 12 ur po zaužitju zdravila

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri eni zdravi osebi moškega spola se je po dajanju visokega odmerka naratriptana (25 mg) vrednost krvnega tlaka zvišala za 71 mmHg. Posledično so se pojavili neželeni učinki, ki so vključevali rahlo vrtoglavico, napetost v vratu, utrujenost in izgubo koordinacije. Vrednost krvnega tlaka se je vrnila na izhodiščno vrednost 8 ur po prejemu odmerka brez dajanja drugih zdravil.

Učinek hemodialize ali peritonealne dialize na plazemsko koncentracijo naratriptana ni znan.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja naratriptana je treba bolnika nadzirati vsaj 24 ur in po potrebi uvesti standardno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, selektivni agonisti serotoninskih 5HT₁ receptorjev, oznaka ATC: N02CC02

Mehanizem delovanja

Naratriptan je dokazano selektivni agonist receptorjev 5-HT₁, ki uravnavajo konstrikcijo (oženje) žil. Naratriptan ima visoko afiniteto do kloniranih humanih 5-HT_{1B} in 5-HT_{1D} receptorjev. Humani 5-HT_{1B} receptorji po predvidevanjih ustrezajo žilnim receptorjem 5-HT₁, ki uravnavajo kontrakcijo (oženje) intrakranialnih krvnih žil. Učinek naratriptana na druge podtipе receptorjev 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ in 5-HT₇) je majhen ali pa ga ni.

Pri živalih naratriptan zmanjša karotidno arterijsko cirkulacijo. Poleg tega poizkusi na živalih dokazujejo, da naratriptan zavira tudi delovanje trigeminusa. Obe delovanji lahko pripomoreta k protimigrenskemu delovanju naratriptana pri človeku.

Klinična učinkovitost

Pri kliničnih študijah nastopi učinek od ene ure po vnosu dalje, največja učinkovitost pa je dosežena v štirih urah. Začetna učinkovitost 2,5 mg odmerka naratriptana je bila nekoliko višja kot pri 100 mg sumatriptana. Vendar pa je bila učinkovitost tekom 24 ur pri obeh zdravilih podobna in pogostnost neželenih učinkov po odmerku 2,5 mg naratriptana nekoliko manjša kot po

100 mg sumatriptana. Študije, ki bi primerjale 2,5 mg naratriptana in 50 mg sumatriptana, niso bile izvedene.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem vnosu se naratriptan hitro absorbira in doseže največjo plazemsko koncentracijo v 2 do 3 urah. Po vnosu 2,5-miligranske tablete naratriptana je bila največja koncentracija približno 8,3 ng/ml (95 % CI: 6,5 do 10,5 ng/ml) pri ženskah in 5,4 ng/ml (95 % CI: 4,7 do 6,1 ng/ml) pri moških.

Peroralna biološka uporabnost je 74-odstotna pri ženskah in 63-odstotna pri moških, brez razlike v učinkovitosti in prenašanju pri klinični uporabi. Prilagajanje odmerka glede na spol torej ni potrebno.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve naratriptana je 170 litrov. Vezava na plazemske proteine je majhna (29 %).

Biotransformacija

Naratriptan se pretežno izloča z urinom; 50 % odmerka se izloči v obliki nespremenjenega naratriptana, 30 % pa v obliki neaktivnega metabolita. *In vitro* kažejo, da se je naratriptan presnavljal s številnimi izoencimi citokroma P₄₅₀. Pomembnejše presnovne interakcije med naratriptanom in drugimi zdravili zato niso pričakovane (glejte poglavje 4.5).

Naratriptan ne zavira encimov citokroma P₄₅₀. Ni znano, ali lahko naratriptan inducira človeške izoencime, a pri podganah ni bistveno spremenil ekspresije izooblik P₄₅₀ v jetrih.

Izločanje

Povprečni eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) je 6 ur.

Po intravenskem vnosu je bil povprečni očistek 470 ml/min pri moških in 380 ml/min pri ženskah. Ledvični očistek je podoben pri moških in ženskah, in sicer 220 ml/min in je višji kot stopnja glomerulne filtracije, kar nakazuje, da se naratriptan aktivno izloča v ledvičnih tubulih.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri zdravih starejših osebah (n = 12) se je v primerjavi z zdravimi mladimi osebami (n = 12) v isti študiji očistek zmanjšal za 26 %, in površina pod krivuljo (AUC) zvišala za 30% (glejte poglavje 4.2).

Spol

Pri moških so vrednosti AUC in C_{max} naratriptana za približno 35 % manjše kot pri ženskah, kar je lahko posledica sočasne uporabe oralnih kontraceptivov, vendar pa se pri klinični uporabi učinkovitost in prenašanje zdravila med moškimi in ženskami ne razlikujeta. Zato prilagoditev odmerka glede na spol ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Naratriptan se pretežno izloča skozi ledvici. Pri bolnikih z boleznijo ledvic je izpostavljenost naratriptanu tako lahko večja. Pri bolnikih moškega in ženskega spola z okvaro ledvic (očistek kreatinina 0,30 do 1,91 ml/s oz. 18 do 115 ml/min), ki so po spolu, starosti in telesni masi ustrezali zdravim osebami (n = 8), je bil v študiji $t_{1/2}$ približno za 80 % daljši, očistek pa približno 50 % manjši (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri očišču peroralno apliciranega naratriptana imajo jetra manj pomembno vlogo. V študiji na moških in ženskih bolnikih z jetrno okvaro (Child-Pugh stopnja A ali B, n = 8), ki so se ujemali po spolu, starosti in teži z zdravimi osebami, in so prejeli peroralni naratriptan, so imeli bolniki z jetrno okvaro približno za 40 % daljši razpolovni čas in približno 30 % nižji očistek (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presejala največjo izpostavljenost pri človeku.

Standardni nabor testov genotoksičnosti ni pokazal genotoksičnega potenciala naratriptana.

V študijah karcinogenosti na miših in podganah niso opazili za klinično uporabo relevantnih tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
brezvodna laktoza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
triacetin
rumeni železov oksid (E172)
barvilo indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Ni podatkov.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz dvojne aluminjske folije, ki vsebuje 4 filmsko obložene tablete.
Pretisni omot iz dvojne aluminjske folije varen za otroke iz poliamida/aluminija/polivinilklorida s prekrivno papirnato folijo, ki vsebuje 2 filmsko obloženi tableti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin
24, Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/01081/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 09. 07. 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 03. 09. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06. 05. 2021