

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras vid nyinsättning endast för behandling av vuxna patienter med migrän som inte uppnått behandlingsmålen med sumatriptan i tablettform, eller när behandling med sumatriptan i tablettform inte är lämplig.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Naramig 2,5 mg, filmdragerad tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tabletter innehållande 2,5 mg naratriptan (som naratriptanhydroklorid).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

94,07 mg vattenfri laktos/filmdragerad tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Gröna, filmdragerade, D-formade, bikonvexa tabletter märkta 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 skall ej användas profylaktiskt.

Dosering

Vuxna (18-65 år)

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

Om migränsymtomen avklingar efter en första dos, men senare återkommer kan ytterligare en dos tas under förutsättning att det går minst fyra timmar mellan dosintagen. Den totala dygnsdosen får ej överstiga två tabletter à 2,5 mg.

Om effekten av en första dos uteblir skall inte samma attack behandlas med ytterligare en dos, då det inte är visat att en andra dos hjälper för samma attack. Naramig kan tas vid nästkommande migränattacker.

Ungdomar (12-17 år)

I en klinisk studie utförd på ungdomar noterades ett mycket högt placebosvar. Effekten av naratriptan för denna åldersgrupp 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 tablett à 2,5 mg. Användning av naratriptan är kontraindicerad till patienter med grav njurinsufficiens. (Se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Tabletterna skall sväljas hela med vatten.

4.3 Kontraindikationer

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

Patienter som har haft hjärtinfarkt, har känd koronarsjukdom, Prinzmetals angina/spasm i koronarkärlen, perifer kärlsjukdom eller som har symtom eller visar tecken på ischemisk hjärtsjukdom.

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

Medelsvår eller svår hypertoni. Mild hypertoni som är bristfälligt kontrollerad.

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

Samtidig användning av naratriptan och ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid), eller annan 5-HT₁-receptoragonist.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Liksom vid övrig akut migränbehandling bör andra allvarliga neurologiska tillstånd uteslutas innan man behandlar en patient med nydiagnostiserad migrän eller migränpatienter med atypiska symtom. Det bör noteras att migränpatienter kan löpa en ökad risk

att drabbas av vissa cerebrovaskulära tillstånd (t ex cerebrovaskulära lesioner, transitoriska ischemiska attacker).

Säkerhet och effekt för naratriptan, givet under aurafasen som föregår migränhuvudvärk, har ännu inte fastställts.

Liksom med andra 5-HT₁-receptoragonister skall naratriptan inte ges till patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom inklusive patienter som är storrökare eller använder nikotinersättningsmedel utan att en utvärdering av eventuell kardiovaskulär sjukdom först görs (se under avsnitt 4.3). Detta bör speciellt beaktas 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 kardiovaskulära sjukdomstillstånd förekommit vid behandling med 5-HT₁-receptoragonister.

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 skall 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 skall ej 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 perforata*).

Om läkemedel mot huvudvärk används under längre tid kan huvudvärken förvärras. Om denna situation uppstår eller om förskrivaren kan anta att en överanvändning föreligger, ska patienten informeras och behandlingen avbrytas. Diagnosen ska misstänkas hos patienter som har frekvent eller daglig huvudvärk trots, eller pga, 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Naratriptan hämmar 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 ej kunnat påvisa interaktion med betareceptorblockerare, tricykliska antidepressiva medel eller selektiva serotoninåterupptagshämmare.

Perorala antikonceptionsmedel minskar total clearance för naratriptan med 30 % och rökning ökar total clearance med 30%. Dosjustering är 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, ergotaminderivat, dihydroergotamin (DHE) och sumatriptan. Teoretiskt finns det en ökad risk för spasm i koronarkärlen med

dessa och 5-HT₁-agonister vid samtidig användning (se avsnitt 4.3).

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

Det finns rapporter som beskriver patienter med symtom överensstämmande med serotonergt syndrom (inkluderande förändrat mentalt status, autonom instabilitet och neuromuskulära symtom) 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 effekten hos modern överväger eventuell risk för fostret.

Amning

Naratriptan och/eller dess metaboliter passerar över i bröstmjolk hos råttor. Övergående påverkan på den pre- och postnatala 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 modersmjolk. För att minimera barnets exponering rekommenderas att amning undviks 24 timmar efter behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Dåsighet kan förekomma på grund av migränattacken eller dess behandling med naratriptan. Försiktighet rekommenderas när kvalificerade uppgifter ska utföras (t.ex. bilkörning eller handhavande av maskiner).

4.8 Biverkningar

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

Biverkningar indelas under följande rubriker: 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 Anafylaktisk reaktion

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga Myrkrypningar, yrselkänsla,
dåsighet
Sällsynta Somnolens

Ögon

Mindre vanliga Synstörning

Hjärtat

Mindre vanliga Bradykardi, takykardi,
palpitationer
Mycket sällsynta Spasm i hjärtats kranskärl,
angina, hjärtinfarkt

Blodkärl

Mycket sällsynta Perifer vaskulär ischemi

Magtarmkanalen

Vanliga Illamående, kräkningar
Sällsynta Ischemisk kolit

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta Hudutslag, nässelfeber, 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
bröstkorg och hals.

Undersökningar

Mindre vanliga

Blodtrycksförhöjning i storleksordningen 5 mm Hg (systoliskt) och 3 mm Hg (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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

En hög dos, 25 mg naratriptan, till en frisk manlig försöksperson gav förhöjt blodtryck med upp till 71 mm Hg och gav upphov till biverkningar såsom: "konstig känsla i huvudet", 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 plasmakoncentrationen av naratriptan.

Behandling

Om överdosering inträffar med naratriptan skall 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-hydroxitryptamin₁ (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 5-HT-receptorer (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ och 5-HT₇).

Hos djur kontraherar naratriptan kraniella artärer inom carotisområdet. 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 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 à 2,5 mg ger C_{\max} cirka 8,3 ng/ml (95% konfidensintervall 6,5 -10,5 ng/ml) hos kvinnor och 5,4 ng/ml (95% konfidensintervall 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 säkerhet har noterats mellan könen vid klinisk användning. Därför behövs ingen dosjustering efter kön.

Distribution

Naratriptans distributionsvolym är 170 l. 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 cytokrom 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 cytokrom P₄₅₀ enzymer. Eventuell human isoenzyminducerande potential av naratriptan är inte studerad. Några signifikanta förändringar i leverns cytokrom P₄₅₀-isoenzymmönster hos råtta har inte kunnat påvisas.

Elimination

Medelvärdet för eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) 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 ej påvisats. Därför behövs ingen dosjustering relaterad till kön (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Naratriptan utsöndras huvudsakligen via njurarna. Följaktligen kan förhöjda plasmanivåer av naratriptan förekomma 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 toxicitetsstudier efter singel och upprepad dosering observerades prekliniska effekter endast vid doser klart överstigande maximal human exponering.

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin

Laktos, vattenfri

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Triacetin

Järnoxid, gul (E172)

Indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras 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 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13382

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1997-03-10

Förnyat godkännande: 2007-03-10

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2016-07-27