

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Naramig 2,5 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje naratriptani hydrochloridum 2,78 mg, což odpovídá naratriptanum 2,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: laktosa (94,07 mg).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Zelené bikonvexní potahované tablety tvaru „D“, na jedné straně vyraženo GX CE5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tablety naratriptanu jsou indikovány k akutní léčbě záchvatů migrény ve fázi bolesti hlavy s aurou i bez aury.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tablety naratriptanu se mají užít co nejdříve po vzniku migrenózních bolestí hlavy. Přípravek je však účinný i při užití v pozdějším stadiu.

Tablety naratriptanu se neužívají profylakticky.

Tablety naratriptanu se polykají celé a zapíjejí se vodou.

Dospělí (18 až 65 let)

Doporučenou dávkou naratriptanu je jedna 2,5mg tableta.

Pokud se po počátečním zlepšení znovu objeví příznaky záchvatu (rekurence ataky), lze podat druhou dávku s minimálním časovým odstupem čtyř hodin mezi oběma dávkami. Celková dávka by v průběhu 24 hodin neměla přesáhnout dvě tablety po 2,5 mg.

Pokud by pacient na první dávku naratriptanu nereagoval, druhá dávka nemá být podána, protože není pravděpodobné, že by na týž záchvat účinkovala. Naratriptan může být podán v průběhu následujících migrenózních záchvatů.

Dospívající (12 až 17 let)

U této věkové kategorie se účinnost naratriptanu neprokázala, neboť v klinických studiích bylo zjištěno vysoké procento placebo efektu. Pro tuto věkovou skupinu tedy nelze přípravek doporučit.

Děti mladší než 12 let

Pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti užívání naratriptanu u dětí mladších než 12 let se u této věkové skupiny nedoporučuje přípravek podávat.

Pacienti starší než 65 let

Bezpečnost a účinnost naratriptanu u pacientů starších než 65 let nebyla hodnocena, a proto se podávání v této věkové skupině nedoporučuje. S postupujícím věkem dochází ke středně závažnému poklesu clearance naratriptanu (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou renálních funkcí

Maximální celková denní dávka u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou renálních funkcí je jedna 2,5mg tableta. U pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí (při poklesu clearance kreatininu na méně než 15 ml/min) je podávání naratriptanu kontraindikováno (viz bod 4.3 a 5.2).

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

Maximální celková denní dávka u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jaterních funkcí je jedna 2,5mg tableta. U pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh klasifikace stupeň C) je podávání naratriptanu kontraindikováno (viz bod 4.3 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Přípravek se nesmí používat u pacientů s anamnézou infarktu myokardu, ischemické choroby srdeční, Prinzmetalové anginy/koronárních vazospasmů, onemocnění periferních cév, nebo u pacientů se subjektivními nebo objektivními příznaky ischemické choroby srdeční.
- Naratriptan se nesmí podávat pacientům s anamnézou cévní mozkové příhody (CMP) nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA).
- Kontraindikované je podání naratriptanu pacientům se středně závažnou nebo závažnou hypertenzí anebo s nekontrolovanou mírnou hypertenzí.
- Naratriptan je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu < 15 ml/min) nebo s těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh klasifikace, stupeň C).
- Současné podávání ergotaminu, derivátů ergotaminu (včetně methysergidu) a jakéhokoli triptanu/agonisty 5-HT₁ receptoru s naratriptanem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Naratriptan by měl být užíván pouze tehdy, je-li prokázána diagnóza migrény.

Naratriptan není indikován u pacientů s hemiplegickou, bazilární nebo oftalmoplegickou formou migrény.

Stejně jako při ostatních formách akutní terapie migrény, by se u pacientů, u nichž předtím nebyla diagnostikována migréna, a u pacientů s migrénou s atypickými symptomy, měly vyloučit jiné potenciálně závažné neurologické poruchy, než budou léčeni pro bolest hlavy. Pacienti s migrénou mohou být vystaveni vyššímu riziku výskytu určitých cerebrovaskulárních příhod (např. cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka).

Bezpečnost a účinnost naratriptanu při podávání během fáze aury, před nástupem migrenózní bolesti hlavy, nebyla zatím stanovena.

Stejně jako další agonisté 5-HT₁ receptorů by naratriptan neměl být podáván pacientům s rizikovými faktory ICHS, včetně pacientů, kteří jsou silní kuřáci nebo pacientů, kteří jsou na substituční léčbě nikotinem, bez předchozího kardiovaskulárního vyšetření (viz bod 4.3). Zvláštní pozornost je třeba věnovat ženám po menopauze a mužům starším 40 let s těmito rizikovými faktory. Toto vyšetření však nemusí identifikovat všechny pacienty, kteří mají kardiální onemocnění, a ve velmi vzácných případech může dojít k závažným kardiálním příhodám po podání agonistů 5-HT₁ i u pacientů bez základního kardiovaskulárního onemocnění.

Po podání naratriptanu může dojít k přechodným příznakům zahrnujícím bolesti a pocit svírání na hrudi, které mohou být intenzivní a mohou postihnout i krk (viz bod 4.8). Pokud se tyto příznaky považují za příznaky ischemické choroby srdeční, nesmí se již podat další dávka naratriptanu a je třeba provést odpovídající vyšetření (viz bod 4.8).

U pacientů užívajících současně triptany a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) byl zaznamenán výskyt serotoninového syndromu (včetně mentální alterace, autonomní nestability a neuromuskulárních abnormalit). V případě souběžného podávání naratriptanu a SSRI/SNRI je třeba pacienty odpovídajícím způsobem sledovat, zejména v úvodu léčby, při zvyšování dávky, nebo při podání další serotonergní medikace (viz bod 4.5).

Protože přípravek Naramig obsahuje sulfonamidovou složku, jsou pacienti se známou přecitlivělostí na sulfonamidy při jeho užívání teoreticky ohroženi vznikem hypersenzitivní reakce.

Při současném užívání triptanů a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou se mohou častěji vyskytnout nežádoucí účinky.

Přípravek Naramig obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Doporučená dávka naratriptanu by neměla být překročena.

Nadužívání přípravků k akutní léčbě migrény je spojováno s exacerbací bolestí hlavy (bolest hlavy z nadužívání léků, MOH) u citlivých pacientů. Může být nutné vysazení léčby.

Prolongované užívání jakéhokoli typu léku k léčbě bolesti hlavy může bolest hlavy zhoršovat. Pokud k této situaci dojde, nebo je na ní podezření, je třeba lékařská konzultace a přerušeni léčby. Na diagnózu bolestí hlavy z nadužívání léků je třeba pomýšlet u pacientů, kteří mají časté nebo denní bolesti hlavy navzdory (nebo z důvodu) pravidelného užívání léků proti bolesti hlavy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současné léčbě triptany a SSRI/SNRI byl popsán výskyt serotoninového syndromu (včetně mentální alterace, autonomní nestability a neuromuskulárních abnormalit) (viz bod 4.4).

V klinických studiích nebyly prokázány farmakokinetické interakce mezi naratriptanem a beta-blokátory, tricyklickými antidepresivy, selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, alkoholem nebo složkami potravy.

Naratriptan neinhibuje enzymy monoaminoxidázy *in vitro*, proto se interakce s inhibitory monoaminoxidázy nepředpokládají a tyto studie nebyly *in vivo* provedeny. Omezený metabolismus naratriptanu a široké spektrum podílejících se izoenzymů cytochromu P₄₅₀ navíc naznačují, že statisticky významné interakce naratriptanu s jinými léčivy jsou nepravděpodobné (viz bod 5.2).

Perorální antikoncepce snižuje celkovou clearance naratriptanu o 30 % a kouření zvyšuje celkovou clearance o 30 %. Úprava dávkování však není nutná.

Protože 60 % naratriptanu se vylučuje renálně s aktivní renální sekrecí odpovídající přibližně 30 % z celkové clearance, může docházet k interakcím s dalšími léky, které jsou rovněž vylučovány ledvinami. Vzhledem k bezpečnostnímu profilu naratriptanu má však inhibice sekrece naratriptanu pravděpodobně nepatrný význam, zatímco je třeba zvážit možnost inhibice dalších aktivně vylučovaných léků naratriptanem.

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se interakcí s ergotaminem, přípravky obsahujícími ergotamin, dihydroergotaminem (DHE) nebo sumatriptanem. Při společném podávání těchto přípravků a agonistů 5-HT₁ receptorů je teoreticky zvýšené riziko koronárních vazospasmů (viz bod 4.3).

Po podání naratriptanu by mělo uplynout alespoň 24 hodin, než bude podán přípravek obsahující ergotamin nebo jakýkoli triptan/agonista 5-HT₁ receptoru. A naopak po podání přípravku obsahujícího ergotamin a před podáním naratriptanu by mělo rovněž uplynout 24 hodin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vyhodnocení experimentálních studií na zvířatech neprokázalo žádné přímé teratogenní účinky. U králíků však bylo pozorováno zpoždění fetální osifikace a možné účinky na viabilitu embrya.

Postmarketingové údaje získané z prospektivních registrů těhotenství dokumentují výsledky těhotenství u méně než 60 žen vystavených naratriptanu. Vzhledem k malé velikosti vzorku, nelze vyvodit definitivní závěr, pokud jde o riziko vrozených vad po expozici naratriptanu.

Vzhledem k tomu, že poznatky získané u zvířat není možné plně aplikovat na lidi, je podání naratriptanu ženám v období těhotenství možné zvážit pouze v případě, že očekávaný příznivý efekt pro matku převažuje nad možným ohrožením plodu.

Kojení

V pokusech na potkanech bylo zjištěno, že naratriptan a jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka. Přechodné účinky na pre- a postnatální vývoj novorozených potkanů byly pozorovány při maternálních expozicích dostatečně převyšujících maximální expozice u člověka. Studie hodnotící stupeň přestupu naratriptanu do mléka kojících žen nebyly

provedeny. Aby se expozice kojence minimalizovala, doporučuje se vyvarovat kojení po dobu 24 hodin po léčbě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící vliv naratriptanu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacientům řídicím motorové vozidlo a vykonávajícím další činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, soustředění a koordinaci pohybů se doporučuje opatrnost, protože během migrenózní ataky se může objevit ospalost nebo jiné příznaky.

4.8 Nežádoucí účinky

Některé příznaky, hlášené jako nežádoucí účinky, mohou být součástí migrenózní ataky.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Četnost je definována: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). Výskyt častých a méně častých nežádoucích účinků byl určen z údajů z klinických studií. Četnost velmi vzácných nežádoucích účinků byla obecně odvozována ze spontánních hlášení.

Při terapeutických dávkách je výskyt nežádoucích účinků uváděný v klinických studiích srovnatelný s výskytem nežádoucích účinků po podávání placeba.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: anafylaxe.

Poruchy nervového systému

Časté: brnění, závrať, ospalost. Brnění je obvykle přechodné, může být intenzivní a může postihnout kteroukoliv část těla včetně hrudníku a krku.

Poruchy oka

Méně časté: poruchy zraku.

Srdeční poruchy

Méně časté: bradykardie, tachykardie, palpitace.

Velmi vzácné: vazospasmus koronárních tepen, přechodné ischemické změny na EKG, angina pectoris, infarkt myokardu (viz body 4.3 a 4.5).

Cévní poruchy

Velmi vzácné: periferní vaskulární ischemie,

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea a zvracení.

Objevují se u některých pacientů, ale vztah k naratriptanu není jasný.

Vzácné: ischemická kolitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: vyrážka, kopřivka, pruritus, otok obličeje.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- Časté: pocit tepla, malátnost/únava.
- Méně časté: bolest, pocit tíhy, tlaku nebo napětí. Tyto příznaky jsou obvykle přechodné, mohou být intenzivní a mohou postihnout kteroukoliv část těla včetně hrudníku a krku.

Vyšetření

- Méně časté: zvýšení krevního tlaku přibližně o 5 mmHg (systolický) a 3 mmHg (diastolický) v období do 12 hodin po podání.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Podání vysoké dávky naratriptanu (25 mg) jednomu zdravému dobrovolníkovi vedlo ke zvýšení krevního tlaku až o 71 mmHg a k následujícím nepříznivým projevům včetně pocitu na omdlení, pnutí v oblasti šíje, zvýšené únavy a ztráty koordinace. Hodnoty krevního tlaku se bez jakéhokoliv farmakologického ovlivnění po osmi hodinách vrátily k výchozímu stavu.

Není znám vliv hemodialýzy nebo peritoneální dialýzy na plazmatické koncentrace naratriptanu.

Léčba

Při předávkování naratriptanem se má pacient po dobu alespoň 24 hodin monitorovat a podle potřeby se indikuje standardní podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimigrenikum, selektivní agonista 5-HT₁ receptorů; ATC kód: N02CC02.

Mechanismus účinku

Naratriptan je selektivní agonista receptorů 5-hydroxytryptaminu (5-HT₁), které zprostředkovávají kontrakci cév. Tyto receptory jsou umístěny převážně v intrakraniálních (mozkových a durálních) cévách. Naratriptan má vysokou afinitu k podtypům lidských receptorů 5-HT_{1B} a 5HT_{1D}, přičemž lidský receptor 5-HT_{1B} zřejmě odpovídá cévnímu receptoru 5-HT₁ zprostředkovávajícímu kontrakci intrakraniálních krevních cév. Naratriptan

má malý nebo vůbec žádný vliv na ostatní subtypy receptoru 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ a 5-HT₇).

Farmakodynamické účinky

U zvířat naratriptan způsobuje selektivní konstriktci v řečišti karotid. Karotidy zajišťují přísun krve do extrakraniálních a intrakraniálních tkání (např. mozkových plen) a dilatace a/nebo edém cév v tomto řečišti se považují za základní mechanismus vzniku migrény u člověka. Výsledky experimentálních studií na zvířatech navíc svědčí o tom, že naratriptan inhibuje aktivitu trojklanného nervu. Oba tyto účinky se mohou podílet na antimigrenózním účinku naratriptanu u člověka.

V klinických studiích došlo k nástupu účinku po jedné hodině a maximální účinnosti bylo dosaženo za 4 hodiny. Úvodní účinnost naratriptanu 2,5 mg byla mírně nižší než sumatriptanu 100 mg. Účinnost během 24 hodin však byla podobná u obou léků a incidence nežádoucích účinků v klinických studiích byla mírně nižší po naratriptanu 2,5 mg než po sumatriptanu 100 mg. Studie porovnávající naratriptan 2,5 mg a sumatriptan 50 mg nebyly provedeny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se naratriptan rychle vstřebává a maximálních plazmatických koncentrací se dosahuje po dvou až třech hodinách. Po podání 2,5mg tablety naratriptanu dosahuje C_{max} u žen přibližně 8,3 ng/ml (95% interval spolehlivosti: 6,5 až 10,5 ng/ml) a u mužů přibližně 5,4 ng/ml (95% interval spolehlivosti: 4,7 až 6,1 ng/ml).

Biologická dostupnost je po perorálním podání u žen 74 % a u mužů 63 %, a to bez rozdílů v účinnosti a snášenlivosti, proto není zapotřebí upravovat dávku v závislosti na pohlaví.

Distribuce v organismu

Distribuční objem naratriptanu je 170 litrů. Vazba na bílkoviny je malá (29 %).

Metabolismus

Naratriptan se vylučuje převážně močí, přičemž 50 % dávky se vylučuje v nezměněné formě a 30 % ve formě inaktivních metabolitů.

In vitro byl naratriptan metabolizován působením širokého spektra izoenzymů cytochromu P₄₅₀.

Proto se nepředpokládají statisticky významné metabolické interakce s jinými léčivými (viz bod 4.5).

Naratriptan neinhibuje enzymy cytochromu P₄₅₀. Zda může naratriptan indukovat tyto izoenzymy u člověka není známo, ale nebylo prokázáno, že způsobuje významné změny exprese jaterních izoform cytochromu P₄₅₀ u potkanů.

Eliminace z organismu

Po nitrožilním podání představuje průměrná hodnota clearance 470 ml/min u mužů a 380 ml/min u žen. Ledvinová clearance je u mužů i žen podobná, pohybuje se kolem 220 ml/min a je vyšší než rychlost glomerulární filtrace, což svědčí o aktivním vylučování naratriptanu renálními tubuly.

Eliminační poločas $t_{1/2}$ je 6 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U zdravých starších osob (n = 12) byly hodnoty clearance ve srovnání se zdravými mladými jedinci (n = 12) o 26 % nižší a hodnoty AUC o 30 % vyšší měřené ve stejné klinické studii (viz bod 4.2).

Pohlaví

Hodnoty AUC a C_{max} naratriptanu byly u mužů přibližně o 35 % nižší než u žen, pravděpodobně v důsledku současného užívání perorální antikoncepce, avšak bez rozdílu v účinnosti a snášenlivosti při klinickém použití. Proto není úprava dávkování v závislosti na pohlaví nutná (viz bod 4.2).

Porucha renálních funkcí

Naratriptan se vylučuje především ledvinami, a proto u pacientů s poruchou renálních funkcí může dojít ke zvýšené expozici naratriptanu.

V klinické studii u pacientů s poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 18 až 115 ml/min; n = 15) a skupiny zdravých jedinců srovnatelných věkem, hmotností a pohlavím (n = 8) byl u pacientů s poruchou renálních funkcí prokázán vzestup $t_{1/2}$ o 80 % a přibližně 50% snížení clearance (viz bod 4.2).

Porucha jaterních funkcí

Po perorálním podání se naratriptan jen nepatrně vylučuje játry.

V rámci studie zahrnující muže a ženy s poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh klasifikace, stupeň A nebo B, n = 8) a zdravé jedince srovnatelné z hlediska věku, tělesné hmotnosti a pohlaví byl u pacientů s poruchou jaterních funkcí pozorován asi 40% nárůst $t_{1/2}$ a přibližně 30% pokles clearance (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické účinky ve studiích toxicity po jednotlivém i opakovaném podání byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka.

Standardní sestava testů genotoxicity nenaznačuje na žádný genotoxický potenciál naratriptanu.

Ve studiích kancerogenity u myši a potkanů nebyly pozorovány žádné tumory významné pro klinické použití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza

laktosa

sodná sůl kroskarmelosy

magnesium-stearát

Potahová soustava Opadry OY-S-21027 zelená:

hypromelosa
oxid titaničitý (E171)
triacetin
žlutý oxid železitý (E172)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu

Potahované tablety jsou baleny do blistrů z polyamid/Al podkladové fólie potažené z vnitřní strany PVC vrstvou a překryté Al/polybutyl-methakrylát/PVC krycí vrstvou nebo do blistrů zabezpečených proti otevření dětmi z polyamid/Al podkladové fólie potažené z vnitřní strany PVC vrstvou a překryté papír/Al/polybutyl-methakrylát/PVC krycí vrstvou. Blistry jsou uloženy do papírové krabičky.

Velikost balení

Balení obsahující 2, 4 nebo 6 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

33/531/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 8. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 1. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 12. 2018