

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Naratriptan Orifarm 2,5 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller naratriptanhydroklorid motsvarande 2,5 mg naratriptan.

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 81 mg laktos, vattenfri, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Grön, filmdragerad, avlång tablett cirka 12x5x4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärksfasen vid migränattacker med eller utan aura.

4.2 Dosering och administreringsätt

Naratriptan Orifarm bör tas vid första tecknet på migränhuvudvärk men är effektiv även vid intag senare under huvudvärksfasen.

Naratriptan Orifarm ska inte 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. Naratriptan Orifarm 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.

Pediatrisk population

Naratriptan Orifarm 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 avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Naratriptan Orifarm ska sväljas hela med ett glas 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 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 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 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 kardiovaskulär sjukdom först görs (se 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 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 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 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 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$).

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, näselfeber, klåda, ansiktsödem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Värmekänsla, allmän sjukdomskänsla/trötthet
Mindre vanliga	Smärta, tyngdkänsla, tryck- eller åtstramningskänsla. Dessa symtom är vanligtvis övergående men kan vara intensiva och ha varierande lokalisering, inklusive bröstorg 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
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 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-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 och säkerhet

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 tillförsel 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 tillförsel 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 råttor har inte kunnat påvisas.

Elimination

Medelvärde 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:

Vattenfri laktos

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Filmdragering:
Makrogol
Titandioxid (E171)
Poly(vinylalkohol)
Talk
Indigokarmin (E132)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister oPA/Alu/PVC/Alu eller PVC/PE/PCTE/Alu
Förpackningsstorlekar: 2, 3, 4, 6, 12 ,18

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55911

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-02-23
Datum för förnyat godkännande: 2023-01-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-07-04