

samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NARAMIG 2,5 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabletten met 2,5 mg naratriptan (als naratriptanhydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

94,07 mg watervrije lactose/filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Groene, biconvexe, D-vormige filmomhulde tabletten, met op één zijde GX CE5 gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen, met of zonder aura.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Naramig moet zo snel mogelijk na het begin van een aanval van hoofdpijn worden ingenomen, maar is ook werkzaam indien het in een later stadium van de aanval wordt ingenomen.

Naramig mag niet profylactisch worden toegediend.

Dosering

Volwassenen (18-65 jaar)

De aanbevolen dosering Naramig is één tablet van 2,5 mg.

Indien de symptomen van migraine terugkeren, na een initiële respons, mag een tweede tablet worden ingenomen op voorwaarde dat er minstens een interval van vier uur is tussen de twee doses. In het totaal mogen in 24 uur niet meer dan 2 tabletten Naramig 2,5 mg worden ingenomen.

Indien de patiënt niet reageert op de eerste dosis Naramig, zal voor dezelfde aanval geen tweede tablet worden gebruikt aangezien in dit geval geen effect kon worden aangetoond. Bij een volgende migraineaanval kan weer Naramig worden gebruikt.

Adolescenten (12-17 jaar)

In klinisch onderzoek bij adolescenten werd een zeer hoge placebo respons waargenomen. De werkzaamheid van naratriptan in deze groep is niet aangetoond en het gebruik kan niet worden aanbevolen.

Kinderen (jonger dan 12 jaar)

Naramig wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van naratriptan bij patiënten ouder dan 65 jaar is niet onderzocht. Het gebruik van naratriptan in deze leeftijdsgroep wordt daarom niet aanbevolen.

Nierinsufficiëntie

De maximale totale dagdosering bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie is één tablet Naramig 2,5 mg. Het gebruik van naratriptan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

De maximale totale dagdosering bij patiënten met lichte of matige ernstige leverinsufficiëntie is één tablet Naramig 2,5 mg. Het gebruik van naratriptan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Naramig tabletten moeten in zijn geheel ingeslikt worden met water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Antecedenten van myocard infarct, ischemische hartaandoeningen, coronaire vaatspasmen/Prinzmetal-angina, perifere vaataandoeningen, patiënten met symptomen of tekenen die duiden op ischemische hartaandoeningen.

Antecedenten van cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischemic attack (TIA).

Matige tot ernstige hypertensie, lichte ongecontroleerde hypertensie.

Ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 15 ml/min) of ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh graad C).

Gelijktijdig gebruik van naratriptan en ergotamine, ergotaminederivaten (waaronder methysergide), en een ander triptan/ ander 5-hydroxytryptamine₁ (5HT₁)-receptoragonist.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Naratriptan mag alleen worden voorgeschreven als de diagnose "migraine" duidelijk kan worden gesteld.

Naratriptan is niet geïndiceerd voor de behandeling van basilaire, hemiplegische of oftalmoplegische migraine.

Net zoals bij andere acute migrainetherapieën moet bij patiënten, die niet eerder als migrainepatiënt werden gediagnosticeerd en bij migrainepatiënten die atypische symptomen hebben, goed worden opgelet dat andere, mogelijke ernstige neurologische aandoeningen eerst worden uitgesloten. Het dient te worden opgemerkt, dat migrainepatiënten een verhoogd risico kunnen lopen op bepaalde cerebrovasculaire voorvallen (zoals CVA en TIA).

De veiligheid en werkzaamheid van naratriptan indien het wordt ingenomen tijdens de aura fase, voordat de migrainehoofdpijn begint, moet nog worden vastgesteld.

Evenals andere 5HT₁-receptoragonisten mag naratriptan niet worden toegediend aan patiënten met risicofactoren voor ischemische hartaandoeningen, meer bepaald aan zware rokers of mensen die nicotine-substitutie therapie gebruiken, zonder voorafgaand cardiovasculair onderzoek (zie rubriek 4.3). Speciale aandacht is vereist voor postmenopauzale vrouwen en mannen boven de veertig met deze risicofactoren. De kans bestaat echter dat niet alle patiënten met een hartkwaal bij een dergelijk onderzoek geïdentificeerd worden. In zeldzame gevallen zijn, bij toediening van 5HT₁ agonisten, ernstige problemen van cardiale aard opgetreden bij patiënten zonder onderliggend hartlijden.

Het gebruik van naratriptan kan worden gevolgd door voorbijgaande klachten, waaronder pijn in de borststreek en een beklemd gevoel. Deze klachten kunnen intens zijn en uitstralen naar de keel (zie rubriek 4.8). Indien symptomen optreden die duiden op ischemische hartaandoeningen dient de toediening van naratriptan te worden onderbroken en dient de patiënt op de juiste wijze te worden onderzocht (zie rubriek 4.8).

Naratriptan bevat een sulfonamide component en daarom is er een theoretische kans op een overgevoeligheidsreactie bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden.

De aanbevolen dosering naratriptan mag niet worden overschreden.

Serotoninesyndroom (waaronder gewijzigde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) werd gemeld na gelijktijdige behandeling met triptanen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRIs). Indien gelijktijdige behandeling met naratriptan en een SSRI of SNRI klinisch gerechtvaardigd is, wordt gepaste observatie van de patiënt aanbevolen, vooral bij het opstarten van de behandeling, bij dosisverhogingen of bij toevoeging van een ander serotonineerg geneesmiddel (zie rubriek 4.5).

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van triptanen en kruidenbereidingen op basis van Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*).

Langdurig gebruik van om het even welk type pijnstillers voor hoofdpijn kan de hoofdpijn verergeren. Indien dit het geval is of vermoed wordt, moet medisch advies ingewonnen worden en moet de behandeling gestopt worden. Er moet gedacht worden aan de diagnose van geneesmiddelenhoofdpijn bij patiënten met frequente of dagelijkse hoofdpijn ondanks (of ten gevolge van) het regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

Dit geneesmiddel bevat watervrije lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Naramig bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Klinische studies hebben geen interacties met alcohol of voedsel aan het licht gebracht.

Naratriptan remde monoamineoxidasen *in vitro* niet. Interactiestudies met monoamineoxidaseremmers werden daarom *in vivo* niet uitgevoerd.

Uit *in vitro* studies werd geconcludeerd dat een groot aantal cytochroom P₄₅₀ iso-enzymen betrokken is bij het beperkte metabolisme van naratriptan. Daarom zijn significante metabole geneesmiddelinteracties, waarbij specifieke cytochroom P₄₅₀-enzymen zijn betrokken, onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.2).

In klinische studies zijn geen aanwijzingen gevonden voor interacties met bètablokkers, tricyclische antidepressiva of selectieve serotonineheropnameremmers.

Orale anticonceptie vermindert de totale klaring van naratriptan met 30%, en roken verhoogt de totale klaring met 30%. Er is echter geen dosisaanpassing vereist.

Aangezien naratriptan voor 60% renaal wordt geklaard, waarbij ca. 30% van de totale klaring plaats vindt via actieve renale secretie, kunnen interacties optreden met andere geneesmiddelen die eveneens renaal worden uitgescheiden. Gezien het veiligheidsprofiel van naratriptan is remming van de naratriptan-secretie waarschijnlijk echter van gering belang, terwijl de mogelijkheid dat naratriptan de actieve secretie van andere geneesmiddelen remt, moet worden overwogen.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de interacties met ergotamine, ergotaminebevattende preparaten, dihydro-ergotamine (DHE) of sumatriptan. Een toegenomen kans op coronaire vaat spasmen behoort tot de theoretische mogelijkheden bij het gelijktijdig toedienen van deze en andere 5HT₁-receptoragonisten (zie rubriek 4.3).

Na gebruik van naratriptan moet minstens 24 uur worden gewacht voordat een ergotaminebevattend preparaat of een ander triptan / een ander 5HT₁-agonist kan worden gebruikt. Omgekeerd moet minstens 24 uur worden gewacht nadat een ergotaminebevattend preparaat is gebruikt voordat naratriptan kan worden ingenomen.

Er werden gevallen beschreven van patiënten met symptomen die compatibel zijn met een serotoninesyndroom (waaronder gewijzigde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na de inname van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en triptanen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Evaluatie van dierexperimentele studies duidt niet op directe teratogene effecten. Vertraging in de embryonale botaanmaak en mogelijke effecten op embryonale levensvatbaarheid zijn echter waargenomen bij konijnen.

Postmarketinggegevens van prospectieve zwangerschapsregisters hebben de afloop van de zwangerschap gedocumenteerd bij minder dan 60 vrouwen die werden blootgesteld aan naratriptan. Gezien het kleine aantal kan geen definitieve conclusie worden getrokken over het risico op aangeboren afwijkingen na blootstelling aan naratriptan.

Het gebruik van dit geneesmiddel dient alleen te worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Naratriptan en/of hieraan gerelateerde metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk bij ratten. Voorbijgaande effecten op de pre- en postnatale ontwikkeling van pasgeboren ratten werden enkel waargenomen indien de blootstelling van de moeder beduidend hoger was dan de maximale blootstelling bij de mens. Er zijn geen studies uitgevoerd om de mate vast te stellen waarin naratriptan overgaat in de moedermelk bij vrouwen die borstvoeding geven. Teneinde blootstelling van de baby zoveel mogelijk te beperken, wordt aanbevolen de eerste 24 uur na het gebruik van naratriptan geen borstvoeding te geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Suffheid kan optreden als gevolg van migraine of behandeling met naratriptan. Voorzichtigheid is geboden wanneer vakkundige taken moeten worden uitgevoerd, bijv. autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Sommige van de hierna genoemde symptomen kunnen onderdeel uitmaken van de migraineaanval.

De bijwerkingen zijn per frequentie geklasseerd, met behulp van volgende conventie: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden Anafylaxie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak Tintelend gevoel, duizeligheid, sufheid.

Zelden Slaperigheid.

Oogaandoeningen

Soms Gezichtsstoornissen.

Hartaandoeningen

Soms Bradycardie, tachycardie, hartkloppingen.

Zeer zelden Spastische vasoconstrictie van de coronairen, angor, myocardinfarct.

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden Perifeer ischemisch vaatlijden.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak Nausea, braken.

Zelden Ischemische colitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden Rash, urticaria, pruritus, gelaatsoedeem.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak Warmtegevoel, malaise / vermoeidheid.

Soms Pijn, zwaar, drukkend of benauwd gevoel. Deze symptomen zijn doorgaans van voorbijgaande aard, kunnen fel zijn en om het even welk lichaamsdeel treffen, waaronder de borst en keel.

Onderzoeken

Soms Stijging van de systolische bloeddruk (ongeveer 5 mm Hg) en diastolische bloeddruk (ongeveer 3 mm Hg) in een periode tot 12 uur na toediening.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Toediening van een hoge dosering van 25 mg naratriptan aan een gezonde mannelijke vrijwilliger verhoogde de bloeddruk met maximaal 71 mmHg en resulteerde in bijwerkingen waaronder lichthoofdigheid, spanning in de nek, moeheid en coördinatieverlies. De bloeddruk keerde na 8 uur terug op de uitgangswaarde, zonder enige farmacologische interventie.

Het effect van hemodialyse of peritoneale dialyse op de plasmaspiegels van naratriptan is onbekend.

Behandeling

In geval van overdosering met naratriptan moet de patiënt minstens 24 uur worden geobserveerd en zal de vereiste standaard ondersteunende therapie worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve 5-HT₁-receptoragonisten, ATC code : N02CC02.

Werkingsmechanisme

Er werd aangetoond dat naratriptan een selectieve agonist is voor 5-hydroxytryptamine₁ (5-HT₁)-receptoren die een mediatorrol vervullen bij de vaatconstrictie. Naratriptan heeft een hoge affiniteit voor gekloonde humane 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren. Er wordt gedacht dat de humane 5-HT_{1B}-receptor overeenkomt met de vasculaire 5-HT₁-receptor die een mediatorrol vervult bij de contractie van intracraniele vaten. Naratriptan heeft nauwelijks of geen effect op de andere 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ en 5-HT₇) -receptoren.

In proefdieren geeft naratriptan een vasoconstrictie van het carotis vaatbed. Tevens zijn er dierexperimentele aanwijzingen die suggereren dat sumatriptan de activiteit van de nervus trigeminus remt. Beide effecten zouden kunnen bijdragen tot de antimigrainewerking van naratriptan bij de mens.

Klinische werkzaamheid

In klinische studies begint het effect vanaf één uur na het innemen van de tablet en een maximaal effect treedt op na 4 uur. De initiële werkzaamheid van 2,5 mg naratriptan was iets lager dan die van 100 mg sumatriptan. Over 24 uur gemeten was de werkzaamheid van beide middelen echter vergelijkbaar en de incidentie van bijwerkingen tijdens klinische studies was iets lager bij gebruik van 2,5 mg naratriptan ten opzichte van 100 mg sumatriptan. Er zijn geen vergelijkende studies uitgevoerd tussen 2,5 mg naratriptan en 50 mg sumatriptan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt naratriptan geabsorbeerd met maximale plasmaconcentraties na 2-3 uur.

Na toediening van 2,5 mg naratriptan is de maximale plasmaconcentratie C_{max} ongeveer 8,3 ng/ml (95% betrouwbaarheidsinterval: 6,5-10,5 ng/ml) voor vrouwen en 5,4 ng/ml (95% betrouwbaarheidsinterval: 4,7-6,1 ng/ml) voor mannen.

De orale biologische beschikbaarheid is 74% voor vrouwen en 63% voor mannen, waarbij in de klinische toepassing geen verschillen in werkzaamheid en tolerantie worden gezien. Een geslachtsgebonden aanpassing van de dosering is dan ook niet nodig.

Distributie

Het verdelingsvolume van naratriptan is 170 liter. Plasma-eiwitbinding is laag (29%).

Biotransformatie

De gemiddelde klaring na intraveneuze toediening was 470 ml/min bij mannen en 380 ml/min bij vrouwen. De renale klaring is zowel voor mannen als vrouwen 220 ml/min en is hoger dan de glomerulaire filtratiesnelheid. Dit suggereert dat naratriptan actief wordt uitgescheiden in de renale tubuli. Naratriptan wordt vooral uitgescheiden in de urine, waarbij 50% als onveranderd naratriptan en 30% als inactieve metabolieten wordt aangetroffen. *In vitro* werd naratriptan door een groot aantal cytochroom-P₄₅₀-iso-enzymen gemetaboliseerd. Daarom worden significante metabole geneesmiddelinteracties met naratriptan niet verwacht (zie rubriek 4.5).

Naratriptan remt de cytochroom-P₄₅₀-enzymen niet. Het is onbekend of naratriptan een inducerend vermogen heeft op humane iso-enzymen. In de rat werden echter na toediening van naratriptan geen belangrijke veranderingen in de expressie van de levercytochroom-P₄₅₀-iso-enzymen waargenomen.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is 6 uur.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij gezonde oudere personen (n=12) nam de klaring af met 26% en de AUC nam toe met 30% ten opzichte van gezonde jonge vrijwilligers (n=12) in dezelfde studie (zie rubriek 4.2).

Geslacht

De AUC en C_{max} van naratriptan waren voor mannen ca. 35% lager dan voor vrouwen, mogelijk als gevolg van het gelijktijdig gebruik van orale anticonceptiva, zonder dat echter in klinisch gebruik verschillen in werkzaamheid en tolerantie werden gezien.

Een doseringsaanpassing op basis van geslacht is daarom dan ook niet vereist (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Renale excretie is de belangrijkste eliminatieroute voor naratriptan. Daarom kan blootstelling aan naratriptan verhoogd zijn bij patiënten met nieraandoeningen. In een studie hadden mannelijke en vrouwelijke patiënten met verminderde nierfunctie (creatinineklaring 18-115 ml/min; n=15) ten opzichte van gezonde personen van hetzelfde geslacht en met een vergelijkbare leeftijd en een vergelijkbaar gewicht (n=8) een ca. 80% toename in $t_{1/2}$ en een ca. 50% afname van de klaring (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De lever speelt een beperktere rol bij de klaring van oraal toegediend naratriptan. In een studie bij mannelijke en vrouwelijke patiënten met verminderde leverfunctie (Child-Pugh graad A of B; n=8) vertoonden deze ten opzichte van gezonde personen van hetzelfde geslacht en met een vergelijkbare leeftijd en een vergelijkbaar gewicht een ca. 40% toename in $t_{1/2}$ en een ca. 30% afname van de klaring (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten in toxiciteitsstudies met enkelvoudige en herhaalde dosering werden alleen waargenomen bij dosissen die beduidend hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis bij de mens.

Standaard genotoxiciteitstests duiden niet op enig genotoxisch potentieel van naratriptan.

In carcinogeniteitsstudies bij muizen en ratten werden geen tumoren aangetroffen die relevant zijn op klinisch vlak.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijn cellulose
Watervrije lactose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Triacetine
IJzeroxide geel (E172)
Indigokarmijnaluminium (E132).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kindveilige aluminium blisterverpakking bedekt met PVC en een papieren/aluminium/polybutylmethacrylaat/PVC afsluitfolie.
Blisterverpakking met 2, 4, 6 of 12 tabletten Naramig.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Waver

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE185053

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning :18/08/1997
Datum van laatste verlenging: 10/03/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2023