

1. LEGEMIDLETS NAVN

Naratriptan Orifarm 2,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder naratriptanhydroklorid tilsvarende 2,5 mg naratriptan.

Hjelpestoff med kjent effekt:

En filmdrasjert tablett inneholder 81 mg vannfri laktose se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Grønn, filmdrasjert, avlang tablett cirka 12x5x4 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutt behandling av hodepinefasen ved migrene med eller uten aura.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Naratriptan Orifarm bør tas så raskt som mulig ved første tegn på migrenehodepine, men de har også effekt dersom de tas på et senere stadium.

Naratriptan Orifarm må ikke brukes profylaktisk.

Dosering

Voksne (18-65 år)

Anbefalt dose er én 2,5 mg tablett.

Dersom symptomene på migrene kommer tilbake etter en initiell respons, kan en ny tablett tas dersom det er gått minimum fire timer mellom de to dosene. Sammenlagt dose i løpet av en 24-timers periode bør ikke overstige to 2,5 mg tabletter.

Dersom pasienten ikke responderer på første dose Naratriptan Orifarm, skal ikke en andre dose tas for det samme anfallet, da det ikke er vist fordelaktig. Naratriptan Orifarm kan imidlertid forsøkes ved påfølgende anfall.

Ungdom (12-17 år)

I en klinisk studie hos ungdom ble det observert en svært høy placeboeffekt. Det er ikke vist effekt av naratriptan i denne populasjonen, og bruk av naratriptan kan derfor ikke anbefales.

Pediatrisk populasjon

Naratriptan Orifarm kan ikke anbefales til barn under 12 år, da dokumentasjon på sikkerhet og effekt mangler.

Eldre (over 65 år)

Sikkerhet og effekt av naratriptan hos personer over 65 år er ikke utredet, og bruk er derfor ikke anbefalt hos denne aldersgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon

Maksimal døgndose til pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon er én 2,5 mg tablett. Bruk av naratriptan er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Maksimal døgndose til pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon er én 2,5 mg tablett. Bruk av naratriptan er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Naratriptan Orifarm bør svelges hele med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere hjerteinfarkt, iskemisk hjertesykdom, Prinzmetals angina/koronar vasospasme, perifer karsykdom, pasienter med symptomer eller tegn forenlig med iskemisk hjertesykdom.

Tidligere cerebrovaskulær sykdom (CVA) eller transitoriske iskemiske anfall (TIA).

Moderat eller alvorlig hypertensjon, samt mild, ukontrollert hypertensjon.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 15 ml/min) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad C).

Samtidig administrasjon av ergotamin, ergotaminderivater (inkludert metysergid), og ethvert annet triptan/5-hydroksytryptamin₁(5-HT₁)-reseptoragonist med naratriptan.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Naratriptan skal kun brukes i de tilfeller hvor det ikke er tvil om diagnosen migrene.

Naratriptan er ikke indisert til behandling av hemiplegisk, basilaris eller oftalmoplegisk migrene. Som ved annen akutt migrenebehandling, bør andre alvorlige nevrologiske tilstander utelukkes før man starter behandling av hodepine hos pasienter uten tidligere migrenediagnose og hos pasienter med migrenediagnose, men med atypiske symptomer. Forsiktighet bør utvises for å utelukke andre potensielt alvorlige nevrologiske tilstander. Migrenepasienter kan være spesielt utsatt for cerebrovaskulære hendelser (f.eks. CVA eller TIA).

Sikkerhet og effekt av naratriptan gitt i aura-fasen, før migrenehodepinen starter, er hittil ikke klarlagt.

Som med andre 5HT₁-reseptoragonister, skal ikke naratriptan gis til pasienter med risikofaktorer for iskemisk hjertesykdom, inkludert personer uten tidligere kardiovaskulær utredning som røyker mye eller bruker nikotinerstatningspreparater (se pkt. 4.3). Man bør særlig ta hensyn til menn over 40 år og postmenopausale kvinner med disse risikofaktorene. Disse evalueringene vil ikke nødvendigvis identifisere enhver pasient med hjertesykdom. I svært sjeldne tilfeller har alvorlige hjertehendelser forekommet hos pasienter uten bakenforliggende kardiovaskulær sykdom ved administrasjon av 5HT₁-agonist.

Etter administrasjon kan naratriptan assosieres med forbigående symptomer, inkludert smerte og stramninger i brystet, som kan være intense og også involvere halsregion (se pkt. 4.8). Der disse

symptomene kan indikere iskemisk hjertesykdom, skal ikke flere doser av naratriptan gis, og en passende utredning av pasient bør utføres (se pkt. 4.8).

Naratriptan inneholder en sulfonamidkomponent, og det er derfor en teoretisk risiko for overfølsomhetsreaksjon hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor sulfonamider.

Anbefalt dose naratriptan må ikke overskrides.

Serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og nevromuskulære abnormaliteter) er rapportert etter samtidig behandling med triptaner og selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) eller serotonin-noradrenalinreopptakshemmer (SNRI). Dersom samtidig behandling med naratriptan og et SSRI eller et SNRI er klinisk indisert, anbefales god oppfølging av pasienten, særlig ved initiering av behandling, ved doseøkning, eller ved tillegg av et ytterligere serotonergt preparat (se pkt. 4.5).

Bivirkninger kan være vanligere ved samtidig bruk av triptaner og naturpreparater inneholdende Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Langvarig inntak av ethvert smertestillende legemiddel til bruk mot hodepine kan medføre en forverring av hodepinen. Dersom denne situasjonen oppstår eller mistenkes, bør pasienten få medisinsk rådgivning og behandlingen bør seponeres. Diagnosen legemiddelindusert hodepine bør mistenkes dersom pasienten hyppig eller daglig har hodepine til tross for (eller på grunn av) regelmessig inntak av smertestillende tabletter for hodepine.

Dette legemidlet inneholder vannfri laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kliniske studier har ikke vist interaksjoner med alkohol eller mat.

Naratriptan hemmer ikke monoaminoksidase-enzymet *in vitro*. Det er derfor ikke utført *in vivo* interaksjonsstudier med monoaminoksidase(MAO)-hemmere.

Utfra *in vitro* studier kan det konkluderes at et bredt spekter av cytokrom P450-isoenzymer er involvert i den begrensede metabolismen av naratriptan. Vesentlige metabolske interaksjoner som involverer spesifikke cytokrom P450-enzymet er derfor lite sannsynlig (se pkt. 5.2).

Det er i kliniske studier ikke observert farmakokinetiske interaksjoner med betablokkere, trisykliske antidepressiva eller selektive serotoninreopptakshemmere.

Perorale antikonsepsjonsmidler reduserer total clearance av naratriptan med 30 %, og røyking øker samlet clearance med 30 %. Dosejustering er ikke nødvendig.

Da 60 % av naratriptan utskilles renalt, og aktiv renal sekresjon utgjør 30 % av total clearance, er det en mulighet for interaksjoner med andre legemidler som utskilles renalt. Grunnet naratriptans sikkerhetsprofil, antas en hemming av utskillelse å være av liten klinisk betydning, mens muligheten for at naratriptan kan hemme utskillelsen av andre legemidler bør tas i betraktning.

Det foreligger begrenset informasjon om muligheten for interaksjoner med ergotamin, ergotamininneholdende preparater, dihydroergotamin eller sumatriptan. Det er en teoretisk mulighet for økt risiko for koronar vasospasme ved bruk av disse legemidlene og 5HT₁-reseptoragonister (se pkt. 4.3).

Det bør gå minst 24 timer etter inntak av naratriptan før et ergotaminpreparat eller et annet triptan/5-HT₁-reseptoragonist gis. Likeledes bør det gå minst 24 timer etter inntak av et ergotaminpreparat før naratriptan gis.

Det har vært rapportert om pasienter med symptomer forenelig med serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og nevromuskulære abnormaliteter) ved samtidig bruk av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) og triptaner (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Resultater fra dyrestudier indikerer ingen direkte teratogene effekter. Forsinket forbening hos foster og potensielt innvirkning på levedyktighet hos embryoet er imidlertid observert hos kanin.

Data etter markedsføring fra prospektive graviditetsregistre har dokumentert svangerskapsutfall hos mindre enn 60 kvinner som var eksponert for naratriptan. På grunn av liten størrelse på registeret kan det ikke trekkes en klar konklusjon vedrørende risiko for fødselsskader etter eksponering for naratriptan.

Naratriptan bør kun gis til gravide kvinner dersom nytten for moren er større enn eventuell risiko for fosteret.

Amming

Naratriptan og/eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos diegivende rotter. Forbigående effekter på peri- og postnatal utvikling hos nyfødte rotter ble kun observert når morens systemeksponering var mye høyere enn den maksimale eksponeringen mennesker oppnår. Det er ikke utført studier som undersøker i hvilken grad naratriptan passerer over i morsmelk hos kvinner som ammer. Det anbefales å minimalisere barnets eksponering ved å unngå amming i 24 timer etter behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Døsighet kan forekomme som et resultat av migreaneanfallet eller behandlingen med naratriptan. Forsiktighet anbefales hos pasienter som utfører oppgaver som krever opplæring (f.eks. kjøring eller håndtering av maskiner).

4.8 Bivirkninger

Enkelte av de symptomene som er rapportert som bivirkninger, kan være del av selve migreaneanfallet.

Bivirkninger er listet opp under en frekvens som følger denne inndelingen: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne	Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Kriblende følelse, svimmelhet, døsighet
Sjeldne	Somnolens
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Synsforstyrrelser

Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Bradykardi, takykardi, hjertebank
Svært sjeldne	Spasmer i koronararteriene, angina og myokardinfarkt
Karsykdommer	
Svært sjeldne	Perifer vaskulær iskemi
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Kvalme, oppkast
Sjeldne	Iskemisk kolitt
Hud- og underhudssykdommer	
Sjeldne	Utslett, urtikaria, kløe, ansiktsødem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Varmefølelse, sykdomsfølelse/utmattelse
Mindre vanlige	Smerte, følelse av tyngde, trykk eller stramninger Disse symptomene er vanligvis forbigående, men kan være intense og ramme alle deler av kroppen, inkludert bryst og halsregion.
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Blodtrykksstigning i størrelsesorden 5 mmHg (systolisk) og 3 mmHg (diastolisk) i inntil 12 timer etter administrasjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

En høy dose på 25 mg naratriptan, gitt til en frisk mannlig forsøksperson, ga blodtrykksstigning på opp til 71 mmHg og bivirkninger som ørhet, spenninger i nakke, tretthet og manglende koordinasjonsevne. Blodtrykket normaliserte seg i løpet av 8 timer uten farmakologisk behandling.

Det er ikke kjent hvilke effekter hemodialyse eller peritonealdialyse har på plasmakonsentrasjonen av naratriptan.

Behandling

Dersom overdosering med naratriptan forekommer, skal pasienten overvåkes i minst 24 timer, samt gis generell støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive serotonin (5-HT₁)-agonister, ATC-kode: N02CC02.

Virkningsmekanisme

Naratriptan er en selektiv 5-HT₁-reseptoragonist som gir sammentrekning av blodårer. Naratriptan har høy affinitet til humant klonede 5HT_{1B}- og 5HT_{1D}-reseptorer. 5HT_{1B}-reseptoren anses å være den vaskulære 5HT₁-reseptoren, som ved stimulering gir sammentrekning av intrakranielle blodårer. Naratriptan har liten eller ingen effekt på andre subtyper av 5HT-reseptorer (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄ og 5HT₇).

Hos dyr kontraherer naratriptan intrakranielle blodkar. Dyreeksperimentelle funn tyder på at naratriptan også hemmer trigeminusnervens aktivitet. Begge disse virkningsmekanismene kan bidra til naratriptans effekt på migrene hos menneske.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kliniske studier ses effekt etter en time og maksimal effekt oppnås etter 4 timer. Initial effekt av naratriptan 2,5 mg var noe lavere enn med sumatriptan 100 mg. Effekten over 24 timer var imidlertid likeverdig og insidensen av bivirkninger lavere med naratriptan 2,5 mg sammenlignet med sumatriptan 100 mg. Det er ikke utført studier som sammenligner naratriptan 2,5 mg med sumatriptan 50 mg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral administrering oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner etter 2-3 timer. Etter inntak av en naratriptan tablett à 2,5 mg blir C_{max} cirka 8,3 ng/ml (95 % konfidensintervall 6,5-10,5 ng/ml) hos kvinner og 5,4 ng/ml (95 % konfidensintervall 4,7- 6,1 ng/ml) hos menn.

Biotilgjengelighet etter peroralt inntak er 74 % hos kvinner og 63 % hos menn uten forskjell i effekt eller sikkerhet er observert mellom kjønnene ved klinisk bruk. Dosejustering ut i fra kjønn er derfor unødvendig.

Distribusjon

Distribusjonsvolum av naratriptan er 170 l. Plasmaproteinbindingen er lav (29 %).

Biotransformasjon

Gjennomsnittlig clearance etter intravenøs tilførsel var 470 ml/min hos menn og 380 ml/min hos kvinner. Renal clearance er lik hos menn og kvinner (220 ml/min) og høyere enn glomerulusfiltrasjonsraten, hvilket tyder på renal tubulær sekresjon. Naratriptan utskilles hovedsakelig i urin; 50 % av dosen som uforandret naratriptan og 30 % som inaktive metabolitter. *In vitro* metaboliseres naratriptan av et stort antall cytokrom P450-isoenzymer. Det er derfor lite sannsynlig at naratriptan kan føre til vesentlige metabolske interaksjoner med andre legemidler (se pkt. 4.5).

Naratriptan har ikke vist seg å inhibere noen cytokrom P450-enzymmer. Et eventuelt potensiale for å indusere cytokrom P450-enzymmer er ikke studert hos mennesker. Det er imidlertid ikke påvist noe induksjonspotensiale for naratriptan hos rotter.

Eliminasjon

Gjennomsnittelig eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) er 6 timer.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Hos eldre, friske forsøkspersoner (n=12) var clearance redusert med 26 % og AUC økt med 30 % sammenlignet med unge, friske forsøkspersoner (n=12) i samme studie (se pkt. 4.2).

Kjønn

Naratriptans AUC og C_{max} var ca. 35 % lavere hos menn enn hos kvinner, som kan skyldes samtidig inntak av perorale antikonsepsjonsmidler. Kjønnforskjeller på effekt og sikkerhet er imidlertid ikke observert ved klinisk bruk. Dosejustering er derfor ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Naratriptan utskilles hovedsakelig via nyrene. Følgelig kan forhøyede plasmakonsentrasjoner av naratriptan forekomme hos pasienter med nyresykdom. I en klinisk studie hadde pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 18-115 ml/min; n=15) ca. 80 % lengre halveringstid og ca. 50 % reduksjon i clearance sammenliknet med kontrollgruppen (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Leveren er av mindre betydning for clearance av peroralt tilført naratriptan. I en klinisk studie hadde pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad A eller B; n=8) ca. 40 % lengre halveringstid og ca. 30 % reduksjon i clearance sammenliknet med kontrollgruppen (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske effekter etter enkeltdose og gjentatte doseringer i toksisitetsstudier ble kun observert ved doser som var mye høyere enn maksimal human eksponering.

Naratriptan var ikke genotoksisk i ett standardbatteri av *in vitro* og *in vivo*-tester.

Ingen klinisk relevante tumorer ble observert i karsinogenisitetsstudier på mus og rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktose, vannfri

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Makrogol

Titandioksid (E171)

Polyvinylalkohol

Talkum

Indigotin (E132)

Jernoksid, gul (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11498

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.02.2018
Dato for siste fornyelse: 23.01.2023

10. OPPDATERINGSDATO

07.07.2022