1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naratriptan HCl 2,5 mg Teva, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg naratriptan (als naratriptanhydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 147,41 mg lactose.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Groene, biconvexe, ronde, filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie “NT 2,5” en effen aan de andere zijde.

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

Naratriptan moet zo snel mogelijk, na het begin van migraine hoofdpijn, worden ingenomen, maar ze zijn ook werkzaam als ze in een later stadium worden ingenomen.
Naratriptan mag niet profylactisch worden gebruikt.

Dosering

Volwassenen (18-65 jaar)
De aanbevolen dosis van naratriptan is één tablet van 2,5 mg.
Indien de symptomen van migraine terugkeren nadat aanvankelijk een reactie optrad, kan een tweede dosis worden ingenomen op voorwaarde dat de periode tussen de twee doses ten minste vier uur bedraagt. De totale dosis mag niet meer dan twee tabletten van 2,5 mg in een periode van 24 uur bedragen.
Als een patiënt niet op de eerste dosis naratriptan reageert, mag voor dezelfde aanval geen tweede dosis worden ingenomen aangezien geen gunstig effect werd waargenomen. Naratriptan

kan voor daaropvolgende migraineaanvallen worden gebruikt.

Adolescenten (12-17 jaar)
In klinisch onderzoek werd bij adolescenten een zeer hoog placebo-effect waargenomen. De werkzaamheid van naratriptan bij deze populatie is niet aangetoond en het gebruik ervan kan niet worden aanbevolen.

Kinderen (jonger dan 12 jaar)
Naratriptan wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)
De veiligheid en werkzaamheid van naratriptan bij personen ouder dan 65 jaar werden niet beoordeeld en daarom kan het gebruik ervan bij deze leeftijdsgroep niet worden aanbevolen.

Verminderde nierfunctie
De totale dagelijkse maximumdosis bij patiënten met een licht of matig gestoorde nierfunctie is één tablet van 2,5 mg. Het gebruik van naratriptan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Verminderde leverfunctie
De totale dagelijkse maximumdosis bij patiënten met een licht of matig gestoorde leverfunctie is één tablet van 2,5 mg. Het gebruik van naratriptan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Wijze van toediening
De tabletten moeten in hun geheel met water worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Een eerder myocardinfarct, ischemische hartziekte, Prinzmetal-angina/coronair vasospasme, perifere vasculaire ziekte, patiënten met symptomen of tekenen die wijzen op een ischemische hartziekte.
Voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of "transient ischaemic attack" (TIA).
Matige of ernstige hypertensie, licht ongecontroleerde hypertensie.
Ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring < 15 ml/min.) of leverfunctie (Child-Pugh klasse C).
Gelijktijdige toediening van ergotamine, derivaten van ergotamine (waaronder methysergide) en elke triptan/5-hydroxytryptamine (5-HT_1) receptor agonist met naratriptan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Naratriptan mag alleen worden gebruikt als de diagnose van migraine duidelijk kan worden gesteld.

Naratriptan is niet geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van hemiplegische, basilaire of oftalmoplegische migraine.
Zoals met andere behandelingen voor acute migraine moet bij patiënten, die niet eerder als migrainepatiënt werden gediagnosticeerd en bij migrainepatiënten, die atypische symptomen vertonen goed worden opgelet dat eerst andere, mogelijk ernstige neurologische aandoeningen worden uitgesloten voordat hun hoofdpijn wordt behandeld. Het moet worden opgemerkt dat migrainepatiënten een risico kunnen lopen op bepaalde cerebrovasculaire voorvallen (bv. CVA of TIA).
De veiligheid en werkzaamheid van naratriptan moeten nog worden vastgesteld bij inname tijdens de aurafase, voordat de migrainehoofdpijn begint.
Zoals andere 5-HT_1 receptor agonisten mag naratriptan niet zonder voorafgaand cardiovasculair onderzoek worden gegeven aan patiënten met risicofactoren voor een ischemische hartaandoening, zoals bij patiënten, die zware rokers zijn of die behandeld worden met een nicotinesubstitutietherapie (zie rubriek 4.3).
Speciale aandacht moet worden besteed aan postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar met deze risicofactoren. Het is echter mogelijk dat deze onderzoeken niet elke patiënt met een hartaandoening identificeren. In zeer zeldzame gevallen zijn na toediening van 5-HT_1 agonisten ernstige cardiale voorvallen opgetreden bij patiënten zonder een onderliggende cardiovasculaire aandoening.
Na toediening kan naratriptan in verband worden gebracht met symptomen van voorbijgaande aard, waaronder borstkaspijn en benauwdheid, waarbij deze symptomen intens kunnen zijn en zich kunnen uitstrekken tot de keel (zie rubriek 4.8). Indien men denkt dat dergelijke symptomen op een ischemische hartaandoening duiden, mag naratriptan niet meer worden ingenomen en moet een daarvoor geschikt onderzoek plaatsvinden (zie rubriek 4.8).
Naratriptan bevat een sulfonamidecomponent en daarom is er een theoretische kans op een overgevoeligheidsreactie bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden.
De aanbevolen dosis naratriptan mag niet worden overschreden.
Serotoninesyndroom (waaronder gewijzigde geestestoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire abnormaliteiten) zijn gerapporteerd na gelijktijdige behandeling met triptanen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotoninenoradrenalineheropnameremmers (SNRI's). Als een gelijktijdige behandeling met naratriptan en een SSRI of SNRI klinisch aangewezen is, wordt een passende controle van de patiënt aangeraden, vooral bij het instellen van de behandeling, bij dosisverhogingen of bij toevoeging van andere serotonerge medicatie (zie rubriek 4.5).

Bijwerkingen kunnen vaker optreden bij gelijktijdig gebruik van triptanen en kruidenpreparaten, die sint-janskruid (Hypericum perforatum) bevatten.
Langdurig gebruik van pijnstillers voor hoofdpijn kan deze hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet.
Men dient rekening te houden met de diagnose van hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie bij patiënten, die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of omwille van) het regelmatige gebruik van medicatie voor hoofdpijn.

<u>Hulpstoffen</u>
Lactose

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit klinische onderzoeken is geen interactie gebleken met alcohol of voeding.
Naratriptan had *in vitro* geen remmende werking op monoamineoxidase-enzymen. Interactiestudies met monoamineoxidaseremmers werden daarom *in vivo* niet uitgevoerd.
Uit *in vitro* studies is gebleken 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 betrokken zijn onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.2).
In klinische studies zijn geen aanwijzingen gevonden van interactie met β-blokkers, tricyclische antidepressiva of selectieve serotonineheropnameremmers.
Orale anticonceptiva doen de totale klaring van naratriptan met 30% dalen en roken verhoogt de totale klaring met 30%. De dosering hoeft echter niet te worden aangepast.
Aangezien 60% van naratriptan via de nieren wordt uitgescheiden, waarbij ongeveer 30% van de totale klaring plaatsvindt door actieve uitscheiding via de nieren, zijn interacties mogelijk met andere geneesmiddelen, die ook via de nieren worden uitgescheiden. Door het veiligheidsprofiel van naratriptan is remming van de uitscheiding van naratriptan waarschijnlijk van ondergeschikt belang, terwijl met de mogelijkheid moet worden rekening gehouden, dat naratriptan de actieve uitscheiding van andere geneesmiddelen remt. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over interacties met ergotamine, ergotaminebevattende preparaten, dihydroergotamine (DHE) of sumatriptan. Het verhoogde risico van coronair vasospasme is theoretisch mogelijk bij gelijktijdige toediening van deze en 5-HT_1 receptor agonisten (zie rubriek 4.3).
Na toediening van naratriptan moet tenminste 24 uur gewacht worden voordat een ergotaminebevattend preparaat of een andere triptan/5-HT_1 receptor agonist wordt gegeven.
Omgekeerd moet men na toediening van een ergotaminebevattend preparaat tenminste 24 uur wachten voordat naratriptan kan worden gegeven.
Er zijn meldingen geweest van patiënten met symptomen, die vergelijkbaar zijn met serotoninesyndroom (waaronder gewijzigde geestestoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire abnormaliteiten) na gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI´s) of serotoninenoradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en triptanen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
De evaluatie van experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe teratogene effecten uit. Bij konijnen zijn echter een vertraagde botvorming bij de foetus en mogelijke effecten op de levensvatbaarheid van het embryo waargenomen.

Postmarketing gegevens van prospectieve zwangerschapsregisters hebben de uitkomsten van zwangerschappen vastgelegd van minder dan 60 vrouwen die aan naratriptan waren blootgesteld. Vanwege de geringe omvang van de steekproef kan er geen definitieve conclusie worden getrokken over het risico op geboortedefecten als gevolg van blootstelling aan naratriptan.

Toediening van naratriptan mag enkel overwogen worden als het te verwachten voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding
Naratriptan en/of gerelateerde metabolieten worden bij zogende ratten in de melk uitgescheiden. Effecten van voorbijgaande aard in de pre- en postnatale ontwikkeling van neonatale ratten werden alleen waargenomen, indien de blootstelling van de moeder beduidend hoger was dan de maximale blootstelling bij de mens. Er zijn geen studies uitgevoerd om de hoeveelheid naratriptan vast te stellen, die wordt uitgescheiden in moedermelk van vrouwen die borstvoeding geven. Het wordt aanbevolen om de zuigeling zo weinig mogelijk hieraan bloot te stellen door gedurende 24 uur na de behandeling 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.
Sufheid kan voorkomen als gevolg van migraine of als gevolg van de behandeling met naratriptan. Voorzichtigheid is geboden wanneer bepaalde vaardigheden nodig zijn, bv. een voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Sommige van de symptomen die als bijwerkingen worden vermeld, kunnen deel uitmaken van de migraineaanval.
De bijwerkingen worden gerangschikt onder hoofdjes van frequentie, met gebruikmaking van de volgende conventie: vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000).

Immuunsysteemaandoeningen
Zelden: anafylactische reacties.

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: tintelen, duizeligheid, suf voelen.
Zelden: slaperigheid.

Oogaandoeningen
Soms: visuele stoornis.

Hartaandoeningen
Soms: bradycardie, tachycardie, hartkloppingen.
Zeer zelden: vaatspasme van de kransslagader, angina, myocardinfarct.

Bloedvataandoeningen
Zeer zelden: perifere vasculaire ischemie.

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: misselijkheid, braken.
Zelden: ischemische colitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zelden: rash, urticaria, pruritus, gezichtsoedeem.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: hittegevoel, malaise/vermoeidheid.
Soms: pijn, zwaar gevoel, drukgevoel of een beklemd gevoel. Deze symptomen zijn meestal van voorbijgaande aard, kunnen intens zijn en kan elk lichaamsdeel treffen, waaronder de borst en de keel.

Onderzoeken
Soms: verhoging van de bloeddruk met ongeveer 5 mmHg (systolisch) en 3 mmHg (diastolisch) in een periode van maximaal 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toediening van een hoge dosis van 25 mg naratriptan bij één gezonde mannelijke proefpersoon verhoogde de bloeddruk met maximaal 71 mmHg en leidde tot bijwerkingen, waaronder licht gevoel in het hoofd, spanning in de nek, vermoeidheid en coördinatieverlies. Zonder andere farmacologische interventie nam de bloeddruk 8 uur na de dosering opnieuw de aanvangswaarde aan.
Het is niet bekend welk effect hemodialyse of peritoneale dialyse heeft op de plasmaspiegels van naratriptan.

Behandeling
In geval van overdosering met naratriptan moet de patiënt gedurende ten minste 24 uur worden geobserveerd en moet, indien nodig, een standaard ondersteunende behandeling worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: selectieve 5-HT_1 receptor agonisten.
ATC-code: N02CC02.

Werkingsmechanisme
Naratriptan is een selectieve agonist voor 5 hydroxytryptamine (5-HT_1) receptoren, die vasculaire contractie aansturen. Naratriptan heeft een hoge affiniteit voor humane gekloonde 5-HT_{1B} en 5-HT_{1D} receptoren. De humane 5-HT_{1B} receptor wordt verondersteld overeen te komen met de vasculaire 5-HT_1 receptor, die contractie van intracraniale bloedvaten aanstuurt. Naratriptan heeft weinig of geen effect op andere subtypes van de 5-HT receptor (5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4 en 5-HT_7).

Bij dieren beperkt naratriptan de bloedsomloop in de arteria carotis. Bovendien blijkt uit experimenteel onderzoek bij dieren dat naratriptan de activiteit van de nervus trigeminus remt. Deze beide werkingen dragen bij aan de antimigraine werking van naratriptan bij de mens.

Klinische werkzaamheid
In klinische studies werd een werkzaamheid gemeten na één uur en een piekwerkzaamheid werd na vier uur bereikt. De initiële werkzaamheid van 2,5 mg naratriptan was iets lager dan die van 100 mg sumatriptan. Over een periode van 24 uur was de werkzaamheid voor beide geneesmiddelen vergelijkbaar en de incidentie van bijwerkingen in de klinische studies was iets lager na 2,5 mg naratriptan dan na 100 mg sumatriptan. Er zijn geen vergelijkende studies uitgevoerd met 2,5 mg naratriptan en 50 mg sumatriptan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening wordt naratriptan geabsorbeerd met maximale plasmaspiegels na 2-3 uur. Na toediening van een tablet van 2,5 mg naratriptan is de C_{max} ongeveer 8,3 ng/ml (95% BI: 6,5 tot 10,5 ng/ml) bij vrouwen en 5,4 ng/ml (95% BI: 4,7 tot 6,1 ng/ml) bij mannen.
De orale biologische beschikbaarheid bedraagt 74% bij vrouwen en 63% bij mannen, zonder verschillen in werkzaamheid en verdraagbaarheid bij klinisch gebruik. Een geslachtsgebonden aanpassing van de dosis is dan ook niet nodig.

Distributie
Het verdelingsvolume van naratriptan is 170 liter.
Binding aan plasma-eiwit 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 220 ml/min, voor zowel mannen als vrouwen en is hoger dan de glomerulaire filtratiesnelheid, wat erop wijst dat naratriptan actief wordt uitgescheiden in de renale tubuli. Naratriptan wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine, waarbij 50% van de dosis als onveranderd naratriptan en 30% als inactieve metabolieten wordt aangetroffen. *In vitro* werd naratriptan door een groot aantal cytochroom P450 iso-enzymen gemetaboliseerd. Bijgevolg worden er geen significante metabole geneesmiddelinteracties met naratriptan verwacht (zie rubriek 4.5).
Naratriptan heeft geen remmende werking op cytochroom P450 enzymen. Het is niet bekend of naratriptan een inducerend vermogen heeft op humane iso-enzymen. Bij ratten werden echter geen significante veranderingen waargenomen in de expressie van hepatische cytochroom P450 isovormen.

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

Speciale populaties
Ouderen
Bij gezonde oudere proefpersonen (n=12) daalde de klaring met 26% en steeg de AUC met 30% ten opzichte van gezonde jonge proefpersonen (n=12) in dezelfde studie (zie rubriek 4.2).

Geslacht
De AUC en C_{max} van naratriptan waren ongeveer 35% lager bij mannen dan bij vrouwen, mogelijk als gevolg van het gelijktijdige gebruik van orale anticonceptiva, hoewel er in klinisch gebruik geen verschillen zijn in werkzaamheid en verdraagbaarheid. Een geslachtsgebonden aanpassing van de dosis is dan ook niet nodig (zie rubriek 4.2).

Gestoorde nierfunctie
Renale excretie is de belangrijkste eliminatieroute van naratriptan. Hierdoor kan de spiegel van naratriptan bij patiënten met een nieraandoening verhoogd zijn. In een studie met mannelijke en vrouwelijke patiënten met een gestoorde nierfunctie (creatinineklaring 18 tot 115 ml/min; n=15) en gezonde proefpersonen (n=8) waarbij geslacht, leeftijd en gewicht vergelijkbaar waren, vertoonden de patiënten met een gestoorde nierfunctie een stijging met ongeveer 80% voor $t_{½}$ en een afname van de klaring met ongeveer 50% (zie rubriek 4.2).

Gestoorde leverfunctie
De lever speelt een beperktere rol bij de klaring van oraal toegediend naratriptan. In een studie met mannelijke en vrouwelijke patiënten met een gestoorde leverfunctie (Child-Pugh klasse A of B; n=8) en gezonde proefpersonen, die oraal naratriptan kregen en waarbij geslacht, leeftijd en gewicht vergelijkbaar waren, vertoonden de patiënten met een gestoorde leverfunctie een stijging met ongeveer 40% voor $t_{½}$ een afname van de klaring met ongeveer 30% (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische effecten werden bij toxiciteitsstudies met enkelvoudige en herhaalde dosering uitsluitend waargenomen na blootstelling, die beduidend hoger lag dan het maximale niveau waaraan de mens

wordt blootgesteld.
Een standaard aantal genotoxiciteitstests duidden niet op een genotoxisch potentieel van naratriptan.
Bij carcinogeniciteitsstudies bij de muis en de rat werden er geen tumoren waargenomen die relevant waren voor het klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Lactose
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal silica
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Lactosemonohydraat
Macrogol 3350
Triacetine
Chinoline geel aluminium lak (E104)
Indigokarmijn aluminium lak (E132)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Alu/PVC-Aluminium blisters.
Verpakgroottes:

2, 4, 6, 12 filmomhulde tabletten en eenheidsafleververpakkingen à 18 of 50 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 101278, filmomhulde tabletten 2,5 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juni 2008
Datum van laatste hernieuwing: 06 februari 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.6 t/m 4.8, 5.1 en 5.2: 19 juni 2022

0722.6v.LD