

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Naratriptan Sandoz, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Naratriptan Sandoz, 2,5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg naratriptanu (*Naratriptanum*) w postaci naratriptanu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza: 61 mg laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Zielona, okrągła tabletka ze skośnie ściętą krawędzią.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie ostrych napadów bólu migrenowego z aurą lub bez aury.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Naratriptan Sandoz należy przyjąć jak najszybciej po wystąpieniu bólu migrenowego, ale jest on również skuteczny podany w dalszej fazie napadu bólu.

Produktu Naratriptan Sandoz nie należy stosować profilaktycznie.

Tabletki Naratriptan Sandoz należy połykać w całości, popijając wodą.

Dorośli (w wieku od 18 do 65 lat)

Zalecaną dawką produktu Naratriptan Sandoz jest jedna tabletka 2,5 mg. Jeśli po uzyskaniu początkowej odpowiedzi objawy migreny powracają, można podać drugą dawkę, nie wcześniej jednak niż po upływie co najmniej 4 godzin. Całkowita dawka nie powinna być większa niż 2 tabletki 2,5 mg na dobę. Jeśli objawy migreny nie ustąpią po podaniu pierwszej dawki produktu Naratriptan Sandoz, nie należy przyjmować kolejnej dawki podczas tego samego napadu, gdyż nie wykazano korzyści takiego leczenia. Produkt Naratriptan Sandoz może być stosowany w kolejnych napadach migreny.

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u młodzieży obserwowano znaczącą odpowiedź na placebo. Nie wykazano skuteczności naratriptanu u młodzieży, dlatego stosowanie w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Dzieci (w wieku poniżej 12 lat)

Nie zleca się stosowania produktu Naratriptan Sandoz u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania naratryptanu u osób w wieku powyżej 65 lat, dlatego stosowanie produktu w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności nerek

Maksymalną dawką dobową naratryptanu u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek jest jedna tabletką 2,5 mg. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stosowanie naratryptanu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Maksymalną dawką dobową naratryptanu u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest jedna tabletką 2,5 mg. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie naratryptanu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naratryptan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Choroba naczyń obwodowych.
- Przebyty zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna serca, dławica Prinzmetala/skurcz naczyń wieńcowych, występujące u pacjenta objawy podmiotowe lub przedmiotowe sugerujące chorobę niedokrwienną serca.
- Udar naczyniowy mózgu (ang. cerebrovascular accident, CVA) lub przemijający napad niedokrwienny (ang. transient ischaemic attack, TIA) w wywiadzie.
- Umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze, niedostatecznie kontrolowane łagodne nadciśnienie tętnicze.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) lub wątroby (stopień C w klasyfikacji Childa-Pugha)
- Stosowanie jednocześnie z ergotaminą, pochodnymi ergotaminy (w tym z metysergidem) i z którymkolwiek agonistą receptora 5-hidroksytryptaminy 1 (5-HT₁).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Naratryptan należy stosować wyłącznie w przypadku jednoznacznie rozpoznanej migreny.

Nie zaleca się stosowania naratryptanu w przypadku migreny hemiplegicznej, podstawnej lub oftalmoplegicznej.

Podobnie jak w przypadku innych doraźnych metod leczenia migreny, u pacjentów, u których nie rozpoznano wcześniej migreny oraz u pacjentów, u których migrena przebiega z nietypowymi objawami, przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się, że zostały wykluczone inne, potencjalnie groźne choroby neurologiczne. Należy pamiętać, że u pacjentów z migreną może istnieć ryzyko niektórych zdarzeń naczyniowo-mózgowych (np. udaru naczyniowego mózgu lub przemijającego napadu niedokrwiennego).

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności naratryptanu w fazie aury, poprzedzającej napad migreny.

Podobnie jak innych agonistów receptora serotoninowego 5-HT₁, naratryptanu nie należy podawać pacjentom z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca (w tym nałogowym palaczom papierosów lub pacjentom leczonym nikotynową terapią zastępczą) bez uprzedniej oceny badań układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.3). Specjalnej uwagi wymagają kobiety po menopauzie i mężczyźni w wieku powyżej 40 lat, u których występują wymienione czynniki ryzyka.

Jednak nie u wszystkich pacjentów wykonane badania pozwalają wykryć istniejącą chorobę serca. W bardzo rzadkich przypadkach podczas stosowania agonistów receptora 5-HT₁ występowały ciężkie powikłania ze strony serca u pacjentów bez wcześniejszych chorób układu krążenia.

Po zastosowaniu naratryptanu mogą wystąpić przemijające objawy, obejmujące ból w klatce piersiowej i uczucie ucisku, które może być intensywne i obejmować również gardło (patrz punkt 4.8). Jeśli objawy te mogą wskazywać na chorobę niedokrwienną serca, należy zaprzestać stosowania naratryptanu i przeprowadzić odpowiednie badania (patrz punkt 4.8).

Ze względu na zawartość składnika sulfonamidowego w naratryptanie istnieje teoretyczne ryzyko reakcji nadwrażliwości u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na sulfonamidy.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki naratryptanu.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu zespołu serotoninowego (z zaburzeniami stanu psychicznego, zaburzeniami układu autonomicznego i zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi) po jednoczesnym zastosowaniu tryptanów i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI). Jeśli jednoczesne leczenie naratryptanem i lekiem z grupy SSRI lub SNRI jest klinicznie uzasadnione, zaleca się odpowiednią obserwację stanu pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia, podczas zwiększania dawki lub w razie dodawania innego leku o działaniu serotoninergicznym (patrz punkt 4.5).

Działania niepożądane mogą występować częściej w przypadku jednoczesnego stosowania tryptanów i leków ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Długotrwałe przyjmowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych stosowanych na ból głowy może spowodować nasilenie tego bólu. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, należy odstawić lek i zasięgnąć porady lekarza.

U pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy mimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciw tym bólom, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od ciągłego stosowania leków.

Produkt Naratriptan Sandoz zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Doustne środki antykoncepcyjne zmniejszają całkowity klirens naratryptanu o 30%, a palenie zwiększa jego wartość o 30%. W obydwu przypadkach dostosowanie dawki nie jest wymagane. Ponieważ naratryptan wydalaný jest przez nerki w 60%, z czego aktywne wydzielanie nerkowe stanowi około 30% całkowitego klirensu, możliwe są interakcje z innymi lekami również wydzielanymi przez nerki. Ze względu na profil bezpieczeństwa naratryptanu hamowanie jego wydalania ma niewielkie znaczenie, ale należy uwzględnić możliwość hamowania przez naratryptan wydalania nerkowego innych leków.

Istnieją ograniczone dane dotyczące interakcji z ergotaminą, produktami zawierającymi ergotaminę, dihydroergotaminę lub sumatryptan. W przypadku jednoczesnego stosowania agonistów receptora 5-HT₁ z wymienionymi lekami istnieje teoretyczna możliwość zwiększenia ryzyka skurczu naczyń wieńcowych (patrz punkt 4.3).

Zalecane jest zachowanie co najmniej 24-godzinnej przerwy między zastosowaniem naratryptanu i produktów zawierających ergotaminę lub dowolnego agonisty tryptanu/receptora 5-HT₁. Również odwrotnie, po przyjęciu produktów zawierających ergotaminę musi upłynąć co najmniej 24 godziny przed podaniem naratryptanu.

Istnieją doniesienia o występowaniu objawów odpowiadających objawom zespołu serotoninowego (z zaburzeniami stanu psychicznego, zaburzeniami ze strony układu autonomicznego i zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi) po podaniu selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy lub inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny oraz tryptanów (patrz punkt 4.4).

Badania kliniczne nie wykazały interakcji z alkoholem lub z pokarmem. Naratriptan nie hamował aktywności monoaminoooksydazy *in vitro*, dlatego nie przeprowadzono badań interakcji *in vivo*

z inhibitorami monoaminooksydazy. Z badań *in vitro* wyciągnięto wniosek, że w ograniczonym metabolizmie naratryptanu uczestniczy szereg izoenzymów układu cytochromu P450. Z tego względu mało prawdopodobne są istotne metaboliczne interakcje naratryptanu z innymi lekami, metabolizowanymi przez specyficzne enzymy cytochromu P450 (patrz punkt 5.2).

W badaniach klinicznych nie wykazano interakcji z lekami beta-adrenolitycznymi, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży u ludzi. Doświadczenia na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działania teratogenne. U królików obserwowano jednak opóźnienie kostnienia u płodów i wpływ na żywotność zarodków. Podanie naratryptanu można rozważać jedynie wtedy, gdy spodziewana korzyść dla matki jest większa niż możliwe ryzyko dla płodu.

Naratryptan i (lub) jego metabolity przenikają do mleka karmiących szczurów. Przemijający wpływ na rozwój przed- i pourodzeniowy noworodków szczurów obserwowano jedynie w przypadku podawania matkom dawek znacznie przewyższających dawki odpowiadające maksymalnej ekspozycji u ludzi.

Nie przeprowadzono badań określających stopień przenikania naratryptanu do mleka kobiet karmiących piersią. W celu zminimalizowania narażenia niemowlęcia na lek zaleca się unikanie karmienia piersią przez 24 godziny po przyjęciu naratryptanu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjenci wykonujący takie czynności (np. kierowanie pojazdami lub obsługiwanie maszyn) powinni zachować ostrożność, gdyż podczas napadu migreny może wystąpić senność lub inne objawy.

4.8 Działania niepożądane

Niektóre objawy, zgłaszane jako działania niepożądane, mogą stanowić część napadu migrenowego.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości, stosując następującą konwencję:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\,000$, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia układu nerwowego

Często: uczucie mrowienia, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia

Zaburzenia serca

Niezbyt często: bradykardia, tachykardia, kołatanie serca

Bardzo rzadko: skurcz naczyń wieńcowych, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: niedokrwienie obwodowe

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty

Rzadko: niedokrwienne zapalenie okrężnicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, pokrzywka, świąd, obrzęk twarzy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: uczucie ciężkości (na ogół przemijające, może być znacznie nasilone i dotyczyć różnych części ciała, w tym klatki piersiowej i gardła)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie gorąca, złe samopoczucie/uczucie zmęczenia

Niezbyt często: ból, uczucie ucisku lub napięcia. Te objawy są na ogół przemijające, mogą być znacznie nasilone i mogą dotyczyć różnych części ciała, w tym klatki piersiowej i gardła.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi o około 5 mmHg (skurczowe) i 3 mmHg (rozkurczowe) w czasie do 12 godzin po podaniu naratryptanu.

4.9 Przedawkowanie

Podanie dużej dawki (25 mg) naratryptanu zdrowemu mężczyźnie spowodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi o 71 mmHg i wywołało działania niepożądane w postaci oszołomienia, napięcia w karku, uczucia zmęczenia i zaburzeń koordynacji. Po 8 godzinach ciśnienie tętnicze krwi powróciło bez leczenia do wartości wyjściowych.

Wpływ hemodializy lub dializy otrzewnowej na stężenie naratryptanu w osoczu nie jest znany.

Leczenie

W razie przedawkowania naratryptanu pacjenta należy obserwować przez co najmniej 24 godziny i w razie konieczności zastosować standardowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywni agoniści receptora serotoninowego 5-HT₁

Kod ATC: N02CC02

Wykazano, że naratryptan jest wybiórczym agonistą receptorów 5-hydroksytryptaminy 1 (5-HT₁), biorących udział w skurczu naczyń. Naratryptan ma duże powinowactwo do sklonowanych ludzkich receptorów 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}. Uważa się, że receptor 5-HT_{1B} u ludzi odpowiada naczyniowemu receptorowi 5-HT₁, biorącemu udział w skurczu naczyń śródczaszkowych. Naratryptan wpływa nieznacznie lub nie wpływa na inne podtypy receptorów serotoninowych (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ i 5-HT₇).

U zwierząt naratryptan powoduje zwężenie naczyń krwionośnych w obszarze ukrwienia tętnic szyjnych. Ponadto doświadczenia na zwierzętach sugerują, że naratryptan hamuje aktywność nerwu trójdzielnego. Obydwa mechanizmy mogą uczestniczyć w przeciwmigrenowym działaniu naratryptanu u ludzi.

W badaniach klinicznych działanie naratryptanu rozpoczyna się po upływie około 1 godziny, a maksymalną skuteczność uzyskuje się w ciągu 4 godzin. Początkowa skuteczność naratryptanu w dawce 2,5 mg jest nieznacznie mniejsza niż sumatryptanu w dawce 100 mg.

Jednak w przebiegu badań klinicznych skuteczność obydwu leków w ciągu 24 godzin była zbliżona, a częstość działań niepożądanych była nieznacznie mniejsza po podaniu 2,5 mg naratryptanu niż 100 mg sumatryptanu. Nie przeprowadzono badań porównujących naratryptan w dawce 2,5 mg z sumatryptanem w dawce 50 mg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym naratryptan wchłaniany jest z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie 2 do 3 godzin. Po podaniu tabletki naratryptanu o mocy 2,5 mg wartość $C_{\max}$ wynosi u kobiet około 8,3 ng/ml (95% przedział ufności: 6,5 do 10,5 ng/ml), a u mężczyzn 5,4 ng/ml (95% przedział ufności: 4,7 do 6,1 ng/ml).

Biodostępność naratryptanu po podaniu doustnym wynosi 74% u kobiet i 63% u mężczyzn, bez różnic w skuteczności i tolerancji. Z tego względu dostosowanie dawki w zależności od płci nie jest konieczne. Objętość dystrybucji naratryptanu wynosi 170 litrów. Wiązanie z białkami osocza jest małe (29%).

Średni okres półtrwania naratryptanu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi 6 godzin. Średni klirens po podaniu dożylnym wynosi 470 ml/min u mężczyzn i 380 ml/min u kobiet. Klirens nerkowy u kobiet i mężczyzn wynosi 220 ml/min i jest większy niż przesączanie kłębuszkowe, co sugeruje czynne wydzielanie naratryptanu w kanalikach nerkowych.

Naratryptan jest wydalany głównie w moczu: w 50% w postaci niezmienionej, a w 30% w postaci nieczynnych metabolitów. *In vitro* naratryptan jest metabolizowany przez szereg izoenzymów cytochromu P450. Na skutek tego nie są przewidywane znaczące interakcje metaboliczne naratryptanu z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

Naratryptan nie hamuje enzymów cytochromu P450. Nie wiadomo, czy naratryptan może indukować izoenzymy u ludzi, ale u szczurów nie wykazano istotnego wpływu na ekspresję izoenzymów wątrobowego cytochromu P450.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku ($n=12$) klirens był mniejszy o 26%, zaś wartość AUC była większa o 30% w porównaniu do wartości u zdrowych osób młodych ($n=12$) w tym samym badaniu, patrz punkt 4.2.

Płeć

Wartości AUC i $C_{\max}$ były mniejsze o około 35% u mężczyzn w porównaniu do kobiet, prawdopodobnie na skutek jednoczesnego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych. W praktyce klinicznej nie stwierdzono różnic w skuteczności i tolerancji, dlatego dostosowanie dawki w zależności od płci nie jest konieczne (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Wydalenie nerkowe stanowi główną drogę wydalania naratryptanu z organizmu, dlatego ekspozycja na naratryptan może być zwiększona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniu kobiet i mężczyzn z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 18 do 115 ml/min, $n=15$), dobranych pod względem płci, wieku i masy ciała do osób zdrowych ($n=8$) wykazano, że okres półtrwania naratryptanu u tych pacjentów wydłużał się o około 80%, a klirens zmniejszał się o około 50% (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Wątroba odgrywa mniejszą rolę w usuwaniu naratryptanu podanego doustnie. W badaniu kobiet i mężczyzn z zaburzeniami czynności wątroby (stopień A lub B w klasyfikacji Childa-Pugha, n=8), dobranych pod względem płci, wieku i masy ciała do osób zdrowych, które otrzymały doustnie naratryptan stwierdzono, że okres półtrwania wydłużał się o około 40%, a klirens zmniejszał się o około 30% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej niekorzystne działania obserwowano tylko w przypadku narażenia przekraczającego maksymalne narażenie człowieka. Standardowy zestaw testów genotoksyczności nie wykazał żadnego potencjalnego działania genotoksycznego naratryptanu.

W badaniach działania rakotwórczego u myszy i szczurów nie stwierdzono obecności nowotworów istotnych dla zastosowania klinicznego naratryptanu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 15cP
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 2, 3, 4, 6, 12 i 18 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

| Pozwolenie nr: 17189

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 2010-08-04**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 2010-08-04**