

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naratriptan Sandoz 2,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg naratriptan (in de vorm van naratriptan hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 61 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Groene, ronde filmomhulde tablet met afgeschuinde rand.

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 Sandoz moet zo vroeg mogelijk na het begin van de migrainehoofdpijn worden ingenomen, maar is ook doeltreffend als het in een later stadium wordt ingenomen.

Naratriptan Sandoz mag niet gebruikt worden als profylaxe.

Dosering

Volwassenen (18–65 jaar)

De maximale dagelijkse dosis van Naratriptan Sandoz is één filmomhulde tablet van 2,5 mg.

Als de symptomen van migraine terugkomen, kan er na een initiële respons een tweede dosis ingenomen worden, op voorwaarde dat er minstens vier uur verlopen is tussen de twee doses. De totale dosis mag niet hoger zijn dan twee filmomhulde tabletten van 2,5 mg per 24 uur.

Als een patiënt niet reageert op de eerste dosis van Naratriptan Sandoz mag er geen tweede dosis ingenomen worden voor dezelfde aanval, omdat het voordeel daarvan niet aangetoond is. Naratriptan Sandoz mag wel gebruikt worden voor daaropvolgende migraineaanvallen.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (12 tot 17 jaar):

In een klinische proef bij adolescenten werd een zeer sterke placeborespons waargenomen. De werkzaamheid van naratriptan bij deze populatie werd niet aangetoond en het gebruik kan niet aanbevolen worden.

Kinderen (jonger dan 12 jaar):

Naratriptan is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar wegens gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen (>65 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van naratriptan bij personen ouder dan 65 jaar werd niet geëvalueerd en daarom kan het gebruik ervan bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen worden.

Nierfalen

De maximale totale dagelijkse dosis bij patiënten met licht of matig nierfalen is één filmomhulde tablet van 2,5 mg. Het gebruik van naratriptan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

De maximale totale dagelijkse dosis bij patiënten met licht of matig leverfalen is één filmomhulde tablet van 2,5 mg. Naratriptan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig leverfalen (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Naratriptan Sandoz filmomhulde tabletten moeten heel ingeslikt worden met water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Perifere vaataandoeningen.

Eerder myocardinfarct, ischemische hartaandoening, Prinzmetalangina/coronair vasospasme, patiënten die symptomen of tekenen hebben consistent met een ischemische hartaandoening.

Voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of voorbijgaande ischemie-aanval (TIA).
Matige of ernstige hypertensie, lichte ongecontroleerde hypertensie.

Ernstig verstoorde nier- (creatinineklaring <15 ml/min) of leverfunctie (child-pugh-graad C).

Gelijktijdige toediening van ergotamine, ergotaminederivaten (ook methysergide) en alle triptanen/5-hydroxytryptamine₁ (5-HT₁)-receptoragonisten met naratriptan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Naratriptan is niet geïndiceerd voor gebruik bij de aanpak van hemiplegische, basilaire of oftalmoplegische migraine.

Zoals met andere acute migrainetherapieën moet vóór de behandeling van hoofdpijn bij patiënten zonder eerdere diagnose van migraine en met migraine met atypische symptomen, zorgvuldig elke andere mogelijk ernstige neurologische aandoening worden uitgesloten. Er dient opgemerkt te worden dat migrainepatiënten risico kunnen lopen op bepaalde cerebrovasculaire accidenten (bv. CVA of TIA).

De veiligheid en werkzaamheid van naratriptan toegediend tijdens de aurafase, vóór het begin van de migrainehoofdpijn, moet nog aangetoond worden.

Net als met andere 5-HT₁-receptoragonisten mag naratriptan niet gegeven worden aan patiënten met risicofactoren voor ischemische hartaandoeningen, ook niet aan zware rokers of gebruikers van nicotinesubstitutie therapie, zonder voorafgaande cardiovasculaire evaluatie (zie rubriek 4.3).
Postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar met deze risicofactoren moeten speciale

aandacht krijgen. Met deze evaluaties kan echter niet elke patiënt met een hartaandoening worden opgespoord en in zeer zeldzame gevallen zijn ernstige hartincidenten opgetreden bij patiënten zonder enige onderliggende cardiovasculaire aandoening als 5-HT₁-agonisten werden toegediend.

Na toediening kan naratriptan voorbijgaande symptomen veroorzaken zoals pijn op de borst en beklemming die hevig kan zijn en tot de keel kan gaan (zie rubriek 4.8). Als zulke symptomen geacht worden te wijzen op een ischemische hartaandoening, mag er geen naratriptan meer ingenomen worden en moet de geschikte evaluatie uitgevoerd worden (zie rubriek 4.8).

Naratriptan bevat een sulfonamidecomponent. Daarom is er een theoretisch risico op een overgevoelighedsreactie bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden.

De aanbevolen dosis van naratriptan mag niet overschreden worden.

Het serotoninesyndroom (met veranderde geestestoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) werd gemeld na gelijktijdige behandeling met triptanen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's). Als gelijktijdige behandeling met naratriptan en een SSRI of SNRI klinisch gerechtvaardigd is, wordt de geschikte observatie van de patiënt aangeraden, vooral tijdens de start van de behandeling, bij dosisverhogingen, of bij toevoeging van een ander serotonerg geneesmiddel (zie rubriek 4.5).

Bijwerkingen kunnen vaker optreden bij gelijktijdig gebruik van triptanen en kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller tegen hoofdpijn kan deze erger maken. Als deze situatie wordt ondervonden of vermoed, moet er medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling stopgezet worden. De diagnose van hoofdpijn door overmatig gebruik van medicatie moet vermoed worden bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of vanwege) het regelmatige gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.

Naratriptan Sandoz bevat lactose en natrium

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

Dit middel 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

Klinisch onderzoek heeft niet gewezen op interacties met alcohol of voedsel.

Naratriptan heeft de monoamineoxidase-enzymen *in vitro* niet geïnhibeerd. Daarom werden er geen interactieonderzoeken *in vivo* uitgevoerd met monoamineoxidaseremmers.

Uit *in vitro* onderzoeken werd geconcludeerd dat een groot aantal van de isozymen van cytochroom P450 betrokken zijn bij het beperkte metabolisme van naratriptan. Daarom zijn significante metabolische geneesmiddelinteracties waarbij specifieke enzymen van cytochroom P450 betrokken zijn onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.2).

In klinisch onderzoek waren er geen aanwijzingen voor interactie met β -blokkers, tricyclische antidepressiva of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's).

Orale anticonceptie vermindert de totale klaring van naratriptan met 30%, en roken versnelt de totale klaring met 30%. De dosis hoeft echter niet te worden aangepast.

Aangezien 60% van het naratriptan via de nieren wordt uitgescheiden, waarbij de actieve nieruitscheiding ongeveer 30% vertegenwoordigt van de totale klaring, kunnen interacties optreden met andere actieve bestanddelen die ook via de nieren worden uitgescheiden. Door het veiligheidsprofiel van naratriptan is inhibitie van de naratriptanuitscheiding waarschijnlijk niet significant, maar er moet wel rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat naratriptan andere actieve bestanddelen inhibeert die actief worden uitgescheiden.

Er zijn beperkte gegevens over interacties met ergotamine, ergotaminebevattende preparaten, dihydro-ergotamine (DHE) of sumatriptan. Het toegenomen risico op coronair vasospasme is een theoretische mogelijkheid bij gelijktijdige toediening van deze en andere 5-HT₁-receptoragonisten (zie rubriek 4.3).

Er moet ten minste 24 uur gewacht worden na de toediening van naratriptan vóór er een ergotaminebevattende bereiding of triptanen/5-HT₁-receptoragonisten gegeven worden. Omgekeerd moet ten minste 24 uur gewacht worden na de toediening van een ergotaminebevattende bereiding vóór naratriptan wordt gegeven.

Er zijn meldingen geweest over patiënten met symptomen die wijzen op het serotoninesyndroom (met veranderde geestestoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gebruik 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 experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe teratogene effecten. Er werden echter vertragingen in de foetale ossificatie en mogelijke effecten op de levensvatbaarheid van het embryo waargenomen bij konijnen.

Post-marketinggegevens van prospectieve zwangerschapsregisters hebben de zwangerschapsresultaten gedocumenteerd bij minder dan 60 vrouwen, blootgesteld aan naratriptan. Omwille van de kleine steekproefgrootte kunnen geen definitieve conclusies getrokken worden met betrekking tot het risico van geboortedefecten na de blootstelling aan naratriptan.

Toediening van naratriptan mag alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Naratriptan en/of geneesmiddelgerelateerde metaboliëten worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Voorbijgaande effecten in de pre- en postnatale ontwikkeling van neonatale ratten werden waargenomen, maar alleen bij blootstellingen van de moeder die veel hoger lagen dan de maximale blootstelling bij mensen.

Er werd geen onderzoek uitgevoerd om het niveau te bepalen van de uitscheiding van naratriptan in de moedermelk van vrouwen. Het is raadzaam om de blootstelling van het kind te beperken door geen borstvoeding te geven gedurende 24 uur na de inname.

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

Er is geen specifiek onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Voorzichtigheid is geboden bij het uitvoeren van taken die bepaalde vaardigheden vereisen (bv. met een auto rijden of machines bedienen) omdat sufheid of andere symptomen kunnen optreden als gevolg van migraine of de behandeling ervan met naratriptan.

4.8 Bijwerkingen

Sommige van de symptomen gemeld als bijwerkingen kunnen veroorzaakt zijn door de migraineaanval.

De bijwerkingen worden gerangschikt naar de frequentie met de volgende conventie:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$,

Niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylaxie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Tintelingen, duizeligheid, sufheid

Zelden: Slaperigheid

Oogaandoeningen

Soms: Zichtstoornissen

Hartaandoeningen

Soms: Bradycardie, tachycardie, palpitaties

Zeer zelden: Coronair vasospasme, angina pectoris, myocardinfarct

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Perifere vasculaire ischemie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, braken

Zelden: Ischemische colitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Uitslag, netelroos, jeuk, faciaal oedeem

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Gevoel van hitte, malaise/vermoeidheid

Soms: Pijn, gevoel van zwaarte, druk of beklemming. Deze symptomen gaan gewoonlijk over en kunnen intens zijn en elk deel van het lichaam treffen, inclusief borstkas en keel.

Onderzoeken

Soms: Verhoging van de bloeddruk met ongeveer 5 mmHg (systole) en 3 mmHg (diastole) 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel

Madou

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Toediening van een hoge dosis van 25 mg naratriptan aan één gezonde mannelijke patiënt verhoogde de bloeddruk met wel 71 mmHg en veroorzaakte bijwerkingen zoals ijlhoofdigheid, spanning in de nek, vermoeidheid en coördinatieverlies. De bloeddruk keerde 8 uur na toediening van de dosis terug naar de beginwaarde zonder verder farmacologisch ingrijpen.

Het is onbekend welk effect hemodialyse of peritoneale dialyse heeft op de plasmaconcentratie van naratriptan.

Behandeling

Bij overdosering met naratriptan moet de patiënt gedurende ten minste 24 uur onder toezicht worden gehouden en moet de standaard ondersteunende behandeling zo nodig verstrekt worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, Selectieve serotonine(5-HT₁)-agonisten, ATC-code: N02CC02.

Werkingsmechanisme

Naratriptan bleek een selectieve agonist van 5-hydroxytryptamine₁(5-HT₁)-receptoren die de vasculaire contractie mediëren. Naratriptan heeft een sterke affiniteit voor humane gekloonde 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren. Verondersteld wordt dat de humane 5-HT_{1B}-receptor overeenkomt met de vasculaire 5-HT₁-receptor die contractie van intracraniale bloedvaten bewerkstelligt. Naratriptan heeft weinig of geen effect op andere 5-HT-receptorsubtypes (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ en 5-HT₇).

Bij dieren veroorzaakt naratriptan constrictie van de arteriële circulatie in de carotis. Bovendien wijst experimenteel onderzoek bij dieren erop dat naratriptan de nervus trigeminus inhibeert. Deze beide werkingsmechanismen kunnen bijdragen tot de migraineonderdrukkende werking van naratriptan bij mensen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch onderzoek begint het middel te werken vanaf één uur na toediening en de werkzaamheid is het hoogst na 4 uur. De initiële werkzaamheid van naratriptan 2,5 mg was iets lager dan die van sumatriptan 100 mg.

De werkzaamheid over 24 uur was echter vergelijkbaar voor beide werkzame bestanddelen en de incidentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek was iets lager na toediening van naratriptan 2,5 mg dan van sumatriptan 100 mg. Er werd geen onderzoek uitgevoerd om naratriptan 2,5 mg te vergelijken met sumatriptan 50 mg.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt de maximale plasmaconcentratie van het geabsorbeerde naratriptan waargenomen na 2–3 uur. Na toediening van een tablet van 2,5 mg naratriptan bedraagt 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 biobeschikbaarheid is 74% bij vrouwen en 63% bij mannen zonder verschil in werkzaamheid en verdraagbaarheid bij klinisch gebruik. Daarom hoeft de dosis niet aangepast te worden voor het geslacht.

Distributie

Naratriptan wordt gedistribueerd in een volume van 170 liter. Het bindt weinig aan plasma-eiwitten (29%).

Biotransformatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is 6 uur. De gemiddelde klaring na intraveneuze toediening was 470 ml/min bij mannen en 380 ml/min bij vrouwen. De nierklaring is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen op 220 ml/min en is hoger dan de glomerulaire filtratiesnelheid, wat erop wijst dat naratriptan actief wordt uitgescheiden in de niertubuli.

Naratriptan wordt overwegend uitgescheiden in de urine, waarbij 50% van de dosis wordt teruggevonden als onveranderd naratriptan en 30% als inactieve metabolieten. *In vitro* werd naratriptan gemetaboliseerd door een groot aantal isozymen van cytochroom P450. Bijgevolg worden er geen significante metabolische geneesmiddelinteracties met naratriptan verwacht (zie rubriek 4.5).

Naratriptan inhibeert de enzymen van cytochroom P450 niet. Of naratriptan de menselijke isozymen kan induceren is onbekend, maar het bleek geen significante veranderingen te produceren in de uitdrukking van isovormen van cytochroom P450 in de lever van ratten.

Eliminatie

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

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

Bij gezonde bejaarde patiënten (n=12) verminderde de klaring met 26% en steeg de AUC met 30% vergeleken met gezonde jonge patiënten (n=12) in hetzelfde onderzoek (zie rubriek 4.2).

Geslacht

De AUC en C_{max} van naratriptan waren ongeveer 35% kleiner bij mannen dan bij vrouwen, mogelijk door gelijktijdig gebruik van orale anticonceptie, maar er was geen verschil in werkzaamheid en verdraagbaarheid bij klinisch gebruik. Daarom hoeft de dosis niet aangepast te worden voor het geslacht (zie rubriek 4.2).

Nierfalen

De nieruitscheiding is de voornaamste eliminatieweg van naratriptan. De blootstelling aan naratriptan kan dan ook sterker zijn bij patiënten met nierziekte. In een onderzoek bij mannelijke en vrouwelijke patiënten met nierstoornissen (creatinineklaring 18 tot 115 ml/min; n=15) die naar geslacht, leeftijd en gewicht werden gepaard aan gezonde patiënten (n=8), vertoonden de patiënten met nierstoornissen een verlenging van de $t_{1/2}$ met ongeveer 80% en een afname van de klaring van ongeveer 50% (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

De lever speelt een minder belangrijke rol bij de klaring van oraal toegediend naratriptan. In een onderzoek bij mannelijke en vrouwelijke patiënten met leverstoornissen (child-pugh-grad A of B n=8) die naar geslacht, leeftijd en gewicht werden gepaard aan gezonde patiënten die oraal naratriptan

kregen toegediend, vertoonden de patiënten met leverstoornissen een verlenging van de $t_{1/2}$ met ongeveer 40% en een afname van de klaring met ongeveer 30% (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten in toxiciteitsonderzoek met eenmalige en herhaalde toediening werden alleen waargenomen bij blootstellingen die veel hoger lagen dan de maximale humane blootstelling.

Een standaardbatterij van genotoxiciteitstests leverde geen aanwijzingen voor een genotoxisch potentieel van naratriptan.

Er werden geen relevante tumoren voor klinisch gebruik gevonden in carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Watervrije lactose
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Buitenlaag van de tablet:

Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)
Triacetine
IJzeroxidegeel (E172)
Indigokarmijnaluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Het geneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten worden verpakt in OPA/aluminium/PVC//aluminium blisterverpakkingen en zijn vervat in een doos.

Verpakkingsgrootten:

2, 3, 4, 6, 12, 18, 24 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE365337

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/2010

Datum van laatste verlenging: 16/05/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2020

Datum van goedkeuring: 07/2020