

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ναρατριπτάνη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Naramig 2,5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δισκία τα οποία περιέχουν 2,5mg ναρατριπτάνης (ως υδροχλωρική ναρατριπτάνη).

Έκδοχα:

94,07 mg άνυδρης λακτόζης/επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Πράσινα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σχήματος D, αμφίκυρτα, με χαραγμένο το GX CE5 στην μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Άμεση αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας των με ή χωρίς αύρα κρίσεων ημικρανίας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Naramig συνιστάται να χορηγούνται όσο το δυνατόν ταχύτερα με την έναρξη του ημικρανικού πόνου είναι όμως εξ ίσου αποτελεσματικά αν ληφθούν και αργότερα. Τα δισκία Naramig δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται προληπτικά.

Τα δισκία Naramig πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Ενήλικοι (18-65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση για δισκία Naramig είναι ένα δισκίο των 2,5 mg.

Εάν μετά την αρχική ανταπόκριση η κεφαλαλγία της ημικρανίας επανεμφανισθεί, μπορεί να χορηγηθεί και δεύτερη δόση με την προϋπόθεση ότι έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον τέσσερις ώρες από την προηγούμενη δόση. Η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα δύο δισκία των 2,5 mg σε διάστημα 24 ωρών.

Αν ένας ασθενής δεν ανταποκριθεί στην πρώτη δόση των δισκίων Naramig, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσει δεύτερη δόση, καθώς δεν θα έχει όφελος. Τα δισκία Naramig είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για τις επόμενες ημικρανιακές κρίσεις.

Έφηβοι (12-17 ετών)

Σε μία κλινική δοκιμή σε εφήβους παρατηρήθηκε μεγάλου βαθμού ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο. Η αποτελεσματικότητα της ναρατριπτάνης σε αυτή την ηλικία δεν έχει αποδειχθεί και γι αυτό η χρήση του δεν συνιστάται.

Παιδιά (κάτω των 12 ετών)

Τα δισκία Naratriptan δεν συνιστώνται για χρήση σε παιδιά κάτω των 12 ετών λόγω απουσίας στοιχείων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ναρατριπτάνης σε άτομα άνω των 65 ετών δεν έχει εκτιμηθεί, και επομένως η χρήση του σ' αυτή την ηλικία δεν συνιστάται.

Νεφρική Ανεπάρκεια

Η μέγιστη ημερήσια δόση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια είναι ένα δισκίο των 2,5 mg. Η χρήση της ναρατριπτάνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική Ανεπάρκεια

Η μέγιστη ημερήσια δόση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια είναι ένα δισκίο 2,5 mg. Η χρήση της ναρατριπτάνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Υπερευαίσθησία στη ναρατριπτάνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
Ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ισχαιμική καρδιοπάθεια, ή στηθάγχη τύπου Prinzmetal/στεφανιαίο αγγειόσπασμο, περιφερική αγγειακή νόσο ή σε ασθενείς που έχουν συμπτώματα ή σημεία που ομοιάζουν με ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Α.Ε.Ε.) ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (Π.Ι.Ε.). Μέτρια ή σοβαρή υπέρταση ή ακόμη ήπια μη ελεγχόμενη υπέρταση.

Σοβαρή νεφρική (κάθαρση κρεατινίνης <15ml/min) ή ηπατική ανεπάρκεια. (Child-Pugh βαθμός C).

Η συγχορήγηση εργοταμίνης, παραγώγων της εργοταμίνης (συμπεριλαμβανομένης της μεθουσεργίδης), σουματριπτάνης και άλλων τρυπτανών/αγωνιστών των 5-HT₁ υποδοχέων, με ναρατριπτάνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ναρατριπτάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον όταν υπάρχει σαφής διάγνωση ημικρανίας.

Η ναρατριπτάνη δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ημιπληγικής, βασικής ή οφθαλμολοπληγικής ημικρανίας.

Όπως και με άλλες θεραπείες των ημικρανιακών κρίσεων, πριν γίνει θεραπευτική αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας σε ασθενείς στους οποίους δεν έχει τεθεί προηγουμένως η διάγνωση της ημικρανίας, καθώς και σε ημικρανικούς που εμφανίζονται με άτυπα συμπτώματα, χρειάζεται προσοχή προκειμένου να αποκλεισθούν άλλες ενδεχομένως σοβαρές νευρολογικές καταστάσεις. Σ' αυτό το σημείο πρέπει να τονισθεί ότι οι ημικρανικοί μπορεί να είναι άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αγγειακής εγκεφαλικής

διαταραχής (π.χ. Α.Ε.Ε. ή Π.Ι.Ε).

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της νατραριπτάνης όταν χορηγείται κατά τη περίοδο της αύρας, πριν από την έναρξη της ημικρανιακής κεφαλαλγίας, δεν έχει αποδειχθεί.

Όπως με άλλους αγωνιστές των (5-HT₁) υποδοχέων, η νατραριπτάνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ισχαιμική νόσο, περιλαμβανομένων εκείνων των ασθενών οι οποίοι καπνίζουν πολύ ή κάνουν θεραπεία με υποκατάστατα νικοτίνης χωρίς προηγουμένως να έχει γίνει εξέταση για υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο (βλέπε παράγραφο 4.3). Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται να δοθεί σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και σε άνδρες άνω των 40 ετών με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου. Ο έλεγχος αυτός πάντως ίσως να μην αποκαλύψει κάθε ασθενή που έχει καρδιακή νόσο και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρά καρδιακά επεισόδια έχουν συμβεί σε ασθενείς που δεν έπασχαν από καρδιαγγειακή νόσο, όταν τους χορηγήθηκαν αγωνιστές των (5HT₁) υποδοχέων.

Παροδικά συμπτώματα όπως άλγος στο θώρακα και συσφιγκτικό αίσθημα που μπορεί είναι έντονο και να επεκτείνεται στον φάρυγγα, μπορεί να συνοδεύουν τη χορήγηση νατραριπτάνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Αν εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα που υποδηλώνουν ισχαιμική καρδιακή νόσο δεν πρέπει να χορηγηθούν άλλες δόσεις νατραριπτάνης και θα πρέπει να γίνει ο κατάλληλος έλεγχος (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η νατραριπτάνη περιέχει στη σύνθεσή του σουλφοναμίδη επομένως σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος εμφάνισης αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Δεν πρέπει να γίνονται υπερβάσεις στις συνιστώμενες δόσεις νατραριπτάνης.

Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση τρυπτανών με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs), έχει αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης (περιλαμβανομένης μεταβολής της νοητικής κατάστασης, αστάθειας του αυτόνομου και νευρομυϊκών ανωμαλιών). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση νατραριπτάνης με ένα SSRI ή SNRI είναι κλινικά απαραίτητη, συνιστάται απαραίτητη παρακολούθηση του ασθενή, ιδιαίτερα κατά τη έναρξη της θεραπείας, την αύξηση των δόσεων ή την προσθήκη άλλης σεροτονινεργικής αγωγής (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι συχνότερες κατά τη συγχορήγηση τρυπτανών με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St John's Wort (Υπερικό / βαλσαμόχορτο / *Hypericum perforatum*).

Η παρατεταμένη χρήση οποιουδήποτε τύπου αναλγητικού για κεφαλαλγίες μπορεί να τις επιδεινώσει. Σε περίπτωση ή υποψία τέτοιας κατάστασης, πρέπει να αναζητείται ιατρική συμβουλή και η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Σε ασθενείς που έχουν συχνές ή καθημερινές κεφαλαλγίες παρά την (ή λόγω) τακτική χρήση αγωγής κατά της κεφαλαλγίας, πρέπει να πιθανολογείται η διάγνωση της φαρμακευτικής κατάχρησης.

Το Naratig περιέχει άνυδρη λακτόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης, ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι κλινικές δοκιμές δεν κατέδειξαν αλληλεπιδράσεις με αλκοόλη ή τροφή. Η νατρατριπτάνη δεν ανέστειλε τα ένζυμα της μονοαμινοξειδάσης *in vitro*. Λόγω αυτού του γεγονότος κλινικές δοκιμές για τον έλεγχο αλληλεπιδράσεων *in vivo* δεν πραγματοποιήθηκαν.

Από τις *in vitro* δοκιμές φάνηκε ότι μεγάλο εύρος των ισοενζύμων του κυττοχρώματος P450 συμμετέχει στον περιορισμένο μεταβολισμό της νατρατριπτάνης. Επομένως σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μέσω των ειδικών ενζύμων του κυττοχρώματος P450 είναι απίθανο να εμφανισθούν (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δεν υπήρξαν ενδείξεις, στις κλινικές δοκιμές, αλληλεπιδράσεων με β-αναστολείς, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης.

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά μειώνουν την συνολική κάθαρση της νατρατριπτάνης κατά 30% και το κάπνισμα αυξάνει την συνολική κάθαρση κατά 30%. Πάντως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσολογίας.

Εφ' όσον το 60% της νατρατριπτάνης αποβάλλεται από τους νεφρούς με ενεργό νεφρική απέκκριση να αντιπροσωπεύει περίπου το 30% της συνολικής κάθαρσης, μπορεί να είναι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλες ουσίες που επίσης απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Παρ' όλα αυτά λόγω του ασφαλούς προφίλ της νατρατριπτάνης, η αναστολή της απέκκρισης της νατρατριπτάνης πιθανόν είναι μικρής σημασίας, ενώ ή πιθανότητα να αναστέλλει η νατρατριπτάνη την ενεργό απέκκριση άλλων ουσιών πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία αλληλεπιδράσεων της νατρατριπτάνης με εργοταμίνη, ιδιοσκευάσματα που περιέχουν εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη (DHE) ή sumatriptan. Θεωρητικά είναι πιθανός ο αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίου αγγειόσπασμου με συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με αγωνιστές 5-HT₁ υποδοχέων (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 24 ώρες από τη χορήγηση νατρατριπτάνης προτού να χορηγηθεί σκεύασμα που περιέχει εργοταμίνη ή οποιοδήποτε άλλο αγωνιστή των 5-HT₁ υποδοχέων/τριπτάνη. Αντίστροφα, πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 24 ώρες από τη χορήγηση σκευάσματος που περιέχει εργοταμίνη προτού χορηγηθεί νατρατριπτάνη.

Υπάρχουν αναφορές που περιγράφουν ασθενείς με συμπτώματα συγκρίσιμα με το σεροτονινεργικό σύνδρομο (περιλαμβανομένης μεταβολής της νοητικής κατάστασης, αστάθειας του αυτόνομου και νευρομυϊκών ανωμαλιών) (βλέπε παράγραφο 4.4), μετά από χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) ή αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs) και τριπτανών..

4.6 Κύηση και Γαλουχία

Η ασφάλεια χρησιμοποίησης της νατρατριπτάνης, κατά τη διάρκεια της κύησης στον άνθρωπο δεν έχει αποδειχθεί.

Αξιολόγηση από μελέτες σε πειραματόζωα δεν αποκαλύπτει άμεσες τερατογόνες επιδράσεις.

Εν τούτοις, στα κουνέλια έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στη βιωσιμότητα του εμβρύου και επιβράδυνση στην οστεογένεση του εμβρύου.

Κατά τη χορήγηση της ναρατριπτάνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη αν η αναμενόμενη ωφέλεια προς τη μητέρα είναι μεγαλύτερη από τον πιθανό κίνδυνο βλάβης προς το έμβρυο.

Η ναρατριπτάνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Παροδικές επιδράσεις στην ανάπτυξη των νεογνών στους αρουραίους πριν και μετά τη γέννηση, παρατηρήθηκαν μόνον όταν χορηγήθηκαν στις μητέρες μεγάλες ποσότητες φαρμάκου μεγαλύτερες των μεγίστων ανθρώπινων δόσεων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να αξιολογηθούν τα επίπεδα της απεκκρινόμενης ναρατριπτάνης στο γάλα, γυναικών που θηλάζουν. Συνιστάται η έκθεση του βρέφους να μειώνεται αποφεύγοντας το θηλασμό για 24 ώρες, μετά τη χρήση ναρατριπτάνης.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που εκτελούν ειδικές εργασίες (π.χ. οδήγηση ή χειρισμό μηχανών) επειδή μπορεί να εμφανισθεί υπνηλία ή άλλα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημικρανιακής κρίσης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορισμένα από τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι μέρος της ημικρανιακής κρίσης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογούνται ανάλογα με την συχνότητα, χρησιμοποιώντας την παρακάτω κατάταξη: συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1.000, < 1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες Αναφυλαξία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συνήθεις Αίσθημα μυρμηκίασης, ζάλη, υπνηλία.

Διαταραχές εκ των οφθαλμών

Όχι συχνές Διαταραχές οράσεως

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές Βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών.

Πολύ σπάνιες Αγγειόσπασμος στεφανιαίων, στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες Περιφερική αγγειακή ισχαιμία.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Συχνές Ναυτία, έμετος.

Σπάνιες Ισχαιμική κολίτιδα.

Διαταραχές του δέρματος και υποδόριου ιστού

Σπάνιες Εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός, οίδημα προσώπου

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές συνδετικού ιστού

Όχι συχνές Αίσθημα βάρους (συνήθως παροδικό. Μπορεί να είναι έντονο και να επηρεάζει μέρος του σώματος συμπεριλαμβανομένου του θώρακα και του λαιμού.

Γενικές διαταραχές και διαταραχές στο σημείο χορήγησης

Συχνές Αίσθημα θερμότητας, κακουχία/κόπωση. Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως παροδικά. Μπορεί να είναι έντονα και να επηρεάσουν οποιοδήποτε σημείο του σώματος συμπεριλαμβανομένου του θώρακα και του λαιμού.

Όχι συχνές Πόνος, αίσθημα πίεσης ή σφιξίματος.

Εργαστηριακός έλεγχος

Όχι συχνές Αύξηση της αρτηριακής πίεσης περίπου κατά 5 mmHg (συστολική) και 3 mmHg (διαστολική) μέσα σε περίοδο μέχρι και 12 ωρών από τη χορήγηση.

4.9 Υπερδοσολογία

Χορήγηση υψηλής δόσης ναρατριπτάνης 25mg σε υγιή άνδρα αύξησε την αρτηριακή πίεση κατά 71 mmHg με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων ζάλης, πίεσης στο λαιμό, κόπωσης και έλλειψης συντονισμού. Η αρτηριακή πίεση επανήλθε στα φυσιολογικά όρια 8 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης χωρίς άλλη φαρμακολογική παρέμβαση.

Το αποτέλεσμα της αιμοδιάλυσης ή της περιτοναϊκής διάλυσης στις πυκνότητες ναρατριπτάνης στο πλάσμα δεν είναι γνωστό.

Θεραπεία

Σε υπερβολική λήψη ναρατριπτάνης, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον 24 ώρες και αν χρειασθεί να γίνει υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικοί αγωνιστές των 5HT₁ υποδοχέων. Κωδικός ATC: N02C C02

Η ναρατριπτάνη έχει δείξει ότι είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των 5-HT₁ υποδοχέων της υδροξυτριπταμίνης που προκαλεί αγγειόσπασμο. Η ναρατριπτάνη έχει μεγάλη συγγένεια στους ανθρώπινους κλωνικούς υποδοχείς 5HT_{1B} και 5-HT_{1D}, ο άνθρωπος υποδοχέας 5-HT_{1B} πιστεύεται ότι αντιστοιχεί στον αγγειακό υποδοχέα 5-HT₁ που προκαλεί σύσπαση των ενδοκρανιακών αιμοφόρων αγγείων. Η ναρατριπτάνη έχει ασήμαντη ή καμία δράση στους άλλους 5-HT υποτύπους υποδοχέων (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, και 5-HT₇).

Στα πειραματόζωα, η ναρατριπτάνη προκαλεί σύσπαση στις καρωτιδικές αρτηρίες. Επί πλέον στοιχεία από μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ναρατριπτάνη αναστέλλει τη δράση του τριδύμου νεύρου. Οι δύο αυτές ενέργειες είναι δυνατόν να συντελούν στην αντι-ημικρανιακή δράση της ναρατριπτάνης στους ανθρώπους.

Σε κλινικές δοκιμές η έναρξη δράσης αρχίζει σε μία ώρα και η μέγιστη αποτελεσματικότητα επιτυγχάνεται σε 4 ώρες. Η αρχική δραστηριότητα της ναρατριπτάνης 2,5 mg ήταν ελαφρώς χαμηλότερη εκείνης του sumatriptan 100 mg. Όμως, η αποτελεσματικότητα μέσα σε 24 ώρες ήταν παρόμοια και για τα δύο φάρμακα και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στις κλινικές μελέτες ήταν ελαφρά χαμηλότερη μετά τη χορήγηση ναρατριπτάνης 2,5mg παρά μετά τη χορήγηση 100mg sumatriptan. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες που συγκρίνουν τη ναρατριπτάνη 2,5 mg με τη σουματριπτάνη 50 mg.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η ναρατριπτάνη απορροφάται και ανώτατες πυκνότητες στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-3 ώρες. Μετά από χορήγηση ενός δισκίου ναρατριπτάνης 2,5 mg οι ανώτατες πυκνότητες είναι περίπου 8,3 ng/ml (95% CI:6,5 έως 10,5 ng/ml) στις γυναίκες και 5,4 ng/ml (95% CI : 4,7 έως 6,1 ng/ml) στους άνδρες.

Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι 74% στις γυναίκες και 63% στους άνδρες χωρίς διαφορές στην αποτελεσματικότητα και ανοχή στην κλινική χρήση. Επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης ανάλογα με το φύλο του ασθενούς.

Ο όγκος κατανομής της ναρατριπτάνης είναι 170 λίτρα. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (29%).

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής (t_{1/2}) είναι 6 ώρες. Η μέση κάθαρση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 470 ml/λεπτό στους άνδρες και 380 ml/λεπτό στις γυναίκες. Η νεφρική κάθαρση είναι παρόμοια στους άνδρες και τις γυναίκες με 220 ml/λεπτό και είναι υψηλότερες από την τιμή της σπειραματικής διήθησης υποδηλώνοντας ότι η ναρατριπτάνη απεκκρίνεται ενεργά στα νεφρικά σωληνάκια. Η ναρατριπτάνη αποβάλλεται κυρίως στα ούρα το 50% της δόσης αναλλοίωτο και το 30% σαν ανενεργοί μεταβολίτες. Η ναρατριπτάνη μεταβολίζεται in vitro από μεγάλο αριθμό ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450.

Επομένως δεν αναμένονται σημαντικές μεταβολικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με τη ναρατριπτάνη (βλέπε παράγραφο 4.5). Η ναρατριπτάνη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Είναι άγνωστο εάν η ναρατριπτάνη επάγει τα ανθρώπινα ισoenζυμα, αλλά δεν φάνηκε να προκαλεί σημαντικές αλλαγές στην έκφραση των isoμορφών του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε αρουραίους.

Ειδικές Ομάδες Ασθενών.

Ηλικιωμένοι

Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα (n=12), η κάθαρση μειώθηκε κατά 26% και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC) αυξήθηκε κατά 30% σε σύγκριση με υγιή νέα άτομα (n=12) στην ίδια μελέτη (βλέπε παράγραφο 4.2).

Γένη

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης και η μέγιστη συγκέντρωση της ναρατριπτάνης πιθανόν λόγω της ταυτόχρονης χρήσης αντισυλληπτικών δισκίων, ήταν περίπου 35% χαμηλότερες στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες, εν τούτοις στην κλινική χρήση δεν είχαν καμία διαφορά στην αποτελεσματικότητα και την ανοχή. Επομένως δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας ανάλογα με το γένος (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεφρική Ανεπάρκεια

Η νεφρική απέκκριση είναι η κύρια οδός αποβολής του ναρατριπτάνη.

Γι αυτό σε ασθενείς με νεφρική νόσο είναι δυνατόν να αυξηθούν οι πυκνότητες της ναρατριπτάνης. Σε μία μελέτη ανδρών και γυναικών ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 18-115 ml/λεπτό) (n=15 ασθενείς) που ταίριαζαν με υγιή άτομα (n=8) κατά το φύλο, την ηλικία και το βάρος, οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είχαν μία αύξηση περίπου 80% στο t_{1/2} και περίπου 50% μείωση της κάθαρσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική Ανεπάρκεια

Το ήπαρ συμμετέχει λιγότερο στην κάθαρση της ναρατριπτάνης που χορηγείται από το στόμα. Σε μία μελέτη ανδρών και γυναικών ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια (Child - Pugh βαθμός A ή B με 8 ασθενείς) που ταίριαζουν στο φύλο, την ηλικία και το βάρος με υγιή άτομα που χρησιμοποίησαν ναρατριπτάνη από το στόμα, οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια είχαν μια αύξηση περίπου 40% στο t_{1/2} και περίπου 30% μείωση της κάθαρσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Τα προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας σε εφ' άπαξ και επαναλαμβανόμενη δόση παρατηρήθηκαν μόνο με χορήγηση μεγαλύτερη από την μέγιστη ανθρώπινη δόση.

Ο συνήθως χρησιμοποιούμενος τοξικολογικός γονιδιακός έλεγχος δεν κατέδειξε δυνητική γονιδιακή τοξικότητα της ναρατριπτάνης.

Στις μελέτες καρκινογένεσης στα ποντίκια και τους αρουραίους δεν βρέθηκαν όγκοι συσχετιζόμενοι με την κλινική χρήση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα Έκδοχα

Έκδοχα:

Cellulose Microcrystalline

Lactose Anhydrous

Croscarmellose Sodium

Magnesium Stearate

Επικάλυψη:

Hypromellose

Titanium Dioxide (E171)

Triacetin

Iron oxide yellow (E172)
Indigo (Indigo Carmine) (E 132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία φέρονται σε blister με φύλλο αλουμινίου και PVC με polybutyl methacrylate/PVC. Τα κουτιά περιέχουν blister με 2, 3, 4, 6, 12 ή 18 δισκία Naramig.

Είναι δυνατόν να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δικαιούχος σήματος: Glaxo Group Ltd, England

Υπεύθυνος κυκλοφορίας για την Ελλάδα

GlaxoSmithKline αεβε

Λ. Κηφισίας 266

Χαλάνδρι 152 32

Τηλ: 210 6882100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

30-9-1997

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ