

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nacralid 2,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține naratriptan 2,5 mg, sub formă de clorhidrat de naratriptan

Excipienți cu efect cunoscut:

Un comprimat conține lactoză 174,8 mg.

Un comprimat conține lecitină din soia 0,28 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare verde.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nacralid este indicat în tratamentul acut al fazei de cefalee a episodului de migrenă cu sau fără aură.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți (cu vârsta 18-65 ani):

Doza recomandată este de un comprimat Nacralid 2,5 mg.

Dacă simptomele migrenei reapar, după un răspuns inițial, poate fi administrată o a doua doză, asigurându-se un interval de minim patru ore între cele două doze. Doza totală nu trebuie să depășească două comprimate a 2,5 mg într-un interval de 24 de ore.

Dacă pacientul nu răspunde după administrarea primei doze de Nacralid, nu trebuie administrată o a doua doză pentru același episod de migrenă, deoarece nu s-a demonstrat niciun beneficiu. Nacralid poate fi utilizat pentru episoadele de migrenă care survin ulterior.

Copii și adolescenți

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani)

În cadrul unui studiu clinic efectuat la adolescenți, a fost observată o rată de răspuns foarte mare la administrarea de placebo. La acest grup de vârstă nu a fost demonstrată eficacitatea naratriptanului și

utilizarea sa nu poate fi recomandată.

Copii (cu vârsta sub 12 ani)

Din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea, administrarea naratriptanului nu este recomandată la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Persoane în vârstă (cu vârsta peste 65 de ani)

Siguranța și eficacitatea naratriptanului la pacienții cu vârsta peste 65 de ani nu a fost evaluată și, de aceea, utilizarea sa la această grupă de vârstă nu poate fi recomandată.

Insuficiență renală

Doza maximă zilnică la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată este de un comprimat de 2,5 mg. Utilizarea naratriptanului la pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Doza maximă zilnică la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată este de un comprimat de 2,5 mg. La pacienții cu insuficiență hepatică severă administrarea naratriptanului este contraindicată.

Mod de administrare

Comprimatele filmate de Nacralid trebuie înghițite întregi, cu apă.

Nacralid trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul episodului de migrenă, dar este eficient și dacă este administrat într-un stadiu ulterior.

Nacralid comprimate filmate nu trebuie utilizat profilactic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, soia, arahide sau la oricare dintre excipienți listați la pct 6.1.;
- Pacienți cu infarct miocardic în antecedente sau cu boală cardiacă ischemică, spasm coronarian (angină Prinzmetal), boală vasculară periferică sau pacienți care prezintă semne sau simptome caracteristice bolii cardiace ischemice;
- Pacienți cu antecedente de accident vascular cerebral (AVC) sau accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu (AIT);
- Pacienți cu hipertensiune arterială moderată sau severă sau hipertensiune arterială ușoară necontrolată terapeutic;
- Pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <15 ml/min) sau insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C).
- Administrarea concomitentă a ergotaminei, derivaților de ergotamină (incluzând metisergidă) și a oricărui triptan/agonist al receptorilor serotoninergici de tip 5-hidroxitriptamină1 (5-HT1) cu noratriptan.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Naratriptanul trebuie utilizat numai în cazul unui diagnostic cert de migrenă.

Naratriptan nu este indicat pentru ameliorarea simptomelor în caz de migrenă hemiplegică, bazilară sau oftalmoplegică.

Similar altor medicamente indicate în migrenă, înaintea tratării cefaleei la pacienți nediagnosticsați

anterior cu migrenă, precum și a pacienților cu migrenă care prezintă simptome atipice, se recomandă precauție pentru excluderea altor afecțiuni neurologice potențial severe. Trebuie avut în vedere faptul că pacienții cu migrenă pot prezenta un risc crescut pentru evenimente vasculare cerebrale (de exemplu accident vascular cerebral, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu).

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării naratriptanului în timpul fazei de aură, anterioară debutului cefaleei.

Similar altor agoniști ai receptorilor 5-HT₁, naratriptanul nu trebuie administrat pacienților care prezintă factori de risc pentru boală cardiacă ischemică, incluzând acei pacienți care fumează mai multe pachete de țigări pe zi sau utilizatori ai tratamentului de substituție cu nicotină, fără efectuarea evaluării cardiovasculare (vezi pct. 4.3). Trebuie luate măsuri speciale în cazul femeilor în postmenopauză, bărbaților cu vârsta peste 40 de ani, care prezintă acești factori de risc. Totuși, este posibil ca aceste evaluări să nu identifice fiecare pacient care are o afecțiune cardiacă și, în cazuri foarte rare, la pacienți fără boală cardiovasculară de fond, după administrarea de agoniști ai receptorilor 5-HT₁, au apărut evenimente cardiace grave.

După administrare, naratriptanul poate fi asociat cu simptome tranzitorii, incluzând dureri precordiale și senzație de constricție toracică, care pot fi intense și pot iradia la nivelul gâtului (vezi pct. 4.8). În cazul în care se suspicionează că aceste simptome sunt determinate de o boală cardiacă ischemică, se recomandă întreruperea administrării de naratriptan și evaluarea corespunzătoare a pacientului.

Naratriptanul conține un compus sulfonamidic și, de aceea, există un risc teoretic de reacții de hipersensibilitate la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la sulfonamide.

Doza recomandată de naratriptan nu trebuie depășită.

După administrarea concomitentă cu triptani și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN), a fost raportat sindrom serotoninergic (incluzând manifestări cum sunt status mental modificat, instabilitate a sistemului nervos vegetativ și tulburări neuromusculare). Dacă tratamentul concomitent cu naratriptan și ISRS/IRSN este justificat clinic, se recomandă monitorizarea adecvată a pacienților, în special în timpul inițierii tratamentului, la creșterea dozelor sau la adăugarea altor medicamente serotoninergice (vezi pct. 4.5).

În timpul administrării concomitente de triptani și preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) reacțiile adverse pot să apară mai frecvent.

Utilizarea îndelungată a oricărui tip de analgezic pentru cefalee poate determina agravarea acesteia. În prezența sau suspectarea acestei situații trebuie întrerupt tratamentul și se recomandă efectuarea unui consult medical de specialitate. Diagnosticul abuzului de medicație pentru cefalee trebuie suspectat la pacienții care prezintă frecvent sau zilnic cefalee, în ciuda (sau din cauza) utilizării regulate a medicației pentru cefalee.

Comprimetele de Nacralid conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază totală sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile clinice nu au evidențiat interacțiuni cu alcoolul etilic sau cu alimentele.

In vitro, naratriptanul nu a inhibat enzimele de tip monoaminoxidaze. Din această cauză nu au fost derulate studii de interacțiune *in vivo* cu inhibitori de monoaminooxidază.

Din studiile *in vitro* s-a concluzionat că în metabolizarea limitată a naratriptanului sunt implicate o gamă largă de izoenzime ale citocromului P450. Din această cauză, sunt puțin probabile interacțiuni medicamentoase semnificative cu enzimele specifice ale citocromului P450 (vezi pct. 5.2).

În cadrul studiilor clinice nu s-au observat interacțiuni cu beta blocantele, antidepresivele triciclice sau inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei.

Contraceptivele orale reduc clearance-ul total al naratriptanului cu 30%, iar fumatul crește clearance-ul total cu 30%. Cu toate acestea, nu este necesară modificarea dozelor.

Deoarece 60% din doza de naratriptan este eliminată pe cale renală, secreția renală activă reprezentând aproximativ 30% din clearance-ul total, sunt posibile interacțiuni cu alte medicamente excretate tot pe cale renală. Totuși, datorită profilului de siguranță al naratriptanului, inhibarea secreției naratriptanului este probabil de o importanță redusă, în schimb trebuie luată în considerare posibilitatea ca naratriptanul să inhibe secreția activă a altor medicamente.

Există date limitate privind interacțiunile cu ergotamina, medicamente conținând ergotamină, dihidroergotamină (DHE) sau sumatriptan. Există posibilitatea teoretică de creștere a riscului producerii spasmului coronarian la administrarea acestor medicamente concomitent cu agoniști ai receptorilor serotoninergici de tip 5-HT₁ (vezi pct. 4.3).

Înainte administrării unui medicament conținând ergotamină sau a altui triptan/agonist al receptorilor serotoninergici de tip 5-HT₁ trebuie lăsat un interval de cel puțin 24 de ore după administrarea naratriptanului. Invers, trebuie lăsat un interval de cel puțin 24 de ore de la administrarea unui medicament conținând ergotamină înainte administrării de naratriptan. Au fost raportate cazuri de pacienți cu simptome sugerând un sindrom serotoninergic (incluzând status mental modificat, tulburări vegetative și neuromusculare) ca urmare a utilizării concomitente de inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) și triptani (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La om, nu a fost stabilită siguranța utilizării acestui medicament în timpul sarcinii. Evaluarea studiilor experimentale la animale nu a indicat efecte teratogene directe. Totuși, la iepuri au fost observate întârzieri ale osificării fetale și posibile efecte asupra viabilității fetale.

Administrarea de naratriptan poate fi luată în considerare numai dacă beneficiul așteptat pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Naratriptanul și/sau metaboliții înrudiți sunt excretați în laptele femelelor de șobolan. Au fost observate efecte tranzitorii asupra dezvoltării prenatale și postnatale a șobolanilor nou-născuți doar în cazul unei expuneri materne considerabil mai mari decât expunerea maximă la om. Nu s-au efectuat studii care să determine valoarea excreției naratriptanului în lapte la femeile care alăptează. Se recomandă ca expunerea sugarului să fie minimizată prin evitarea alăptării la sân timp de 24 de ore după administrare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Se recomandă prudență la pacienții care desfășoară operațiuni ce necesită îndemânare (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor), deoarece somnolența poate apărea ca un rezultat al migrenei.

4.8 Reacții adverse

Unele dintre simptomele raportate ca reacții adverse pot face parte din episodul de migrenă.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: anafilaxie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: senzație de înțepături, amețeli, somnolență

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: tulburări de vedere

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: bradicardie, tahicardie, palpitații

Foarte rare: spasm la nivelul arterelor coronare, angină pectorală, infarct miocardic

Tulburări vasculare

Foarte rare: ischemie vasculară periferică

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: greață și vărsături

Rare: colită ischemică

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit, edem facial

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: senzație de greutate (de obicei tranzitorie, poate fi intensă și poate afecta orice parte a corpului, inclusiv toracele sau gâtul)

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: senzație de căldură, stare generală de rău/fatigabilitate

Mai puțin frecvente: durere, senzație de presiune sau de apăsare. Aceste simptome sunt în general tranzitorii, pot fi intense și pot afecta orice parte a corpului, incluzând toracele și gâtul.

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: creșterea a tensiunii arteriale cu aproximativ 5 mmHg (tensiunea sistolică) și cu 3 mmHg (tensiunea diastolică) pe o perioadă de până la 12 ore după administrare.

În cazuri foarte rare, acest medicament poate produce reacții alergice din cauza lecitinei din soia.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Administrarea unei doze mari de 25 mg naratriptan la un bărbat sănătos a determinat tensiune arterială crescută cu până la 71 mm Hg și a dus la apariția de evenimente adverse, incluzând senzație de leșin, tensiune la nivelul gâtului, oboseală și lipsă a coordonării. Tensiunea arterială a revenit la valorile inițiale la 8 ore de la administrarea dozei, fără nicio intervenție farmacologică.

Abordare terapeutică

Dacă apare supradozajul cu naratriptan, pacientul trebuie monitorizat timp de cel puțin 24 de ore și trebuie aplicat un tratament standard de susținere a funcțiilor vitale, dacă este necesar.

Nu se cunoaște efectul hemodializei sau al dializei peritoneale asupra concentrației plasmatice de naratriptan.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agoniști selectivi ai serotoninei (receptorilor 5-HT₁), codul ATC: N02CC02.

Mecanism de acțiune

S-a demonstrat că naratriptanul este un agonist selectiv al receptorilor 5-hidroxi-triptaminei₁ (5-HT₁) care mediază contracția vasculară. Naratriptanul prezintă afinitate mare pentru receptorii umani recombinanți 5HT_{1B} și 5HT_{1D}, se crede că receptorul uman 5-HT_{1B} corespunde receptorului 5-HT₁ vascular care mediază contracția vaselor de sânge intracraniene. Naratriptanul are un efect redus sau nu are efect asupra altor subtipuri de receptori 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ și 5-HT₇).

Efecte farmacodinamice

La animale, naratriptanul determină vasoconstricție la nivelul arterei carotide. În plus, studiile experimentale efectuate la animale sugerează că naratriptanul inhibă activitatea nervului trigemen. Ambele acțiuni pot contribui la efectul naratriptanului asupra migrenei la om.

Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul studiilor clinice, debutul efectului terapeutic a apărut după o oră de la administrare, iar eficacitatea maximă a fost atinsă în 4 ore. Eficacitatea inițială a naratriptan 2,5 mg a fost ușor mai mică comparativ cu a sumatriptan 100 mg. Totuși, eficacitatea pe o perioadă de 24 de ore a fost similară în cazul ambelor substanțe active, iar frecvența de apariție a evenimentelor adverse în cadrul studiilor clinice a fost mai redusă în cazul dozelor de naratriptan 2,5 mg decât în cazul celor de sumatriptan 100 mg. Nu au fost efectuate studii care să compare efectul administrării dozei de 2,5 mg naratriptan cu al administrării dozei de 50 mg sumatriptan.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, naratriptanul este rapid absorbit, iar concentrațiile plasmatice maxime au

fost observate după 2-3 ore. După administrarea unui comprimat de naratriptan 2,5 mg, C_{max} este de aproximativ 8,3 ng/ml (Î 95%: 6,5 până la 10,5 ng/ml) la femei și de 5,4 ng/ml (Î 95%: 4,7 până la 6,5 ng/ml) la bărbați.

După administrarea pe cale orală, biodisponibilitatea este de 74% la femei și de 63% la bărbați, fără diferențe în ce privește eficacitatea și tolerabilitatea în utilizarea clinică. Din această cauză, nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de sexul pacientului.

Distribuție

Volumul de distribuție al naratriptanului este de 170 l. Legarea de proteinele plasmatică este redusă (29%).

Timpu mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) este de 6 ore.

Metabolizare/Eliminare

După administrarea intravenoasă, clearance-ul mediu a fost de 470 ml/min la bărbați și de 380 ml/min la femei. Clearance-ul renal este similar atât la bărbați cât și la femei, având o valoare de 220 ml/min și este mai mare decât rata de filtrare glomerulară, sugerând că naratriptanul este secretat activ la nivelul tubulilor renali. Naratriptanul este excretat în principal prin urină, cu 50% din doză recuperată regăsită sub formă nemetabolizată, iar 30% regăsită sub formă de metabolit inactiv. *In vitro*, naratriptanul a fost metabolizat prin intermediul unui game largi de izoenzime ale citocromului P 450. În consecință, nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase metabolice semnificative (vezi pct. 4.5).

Naratriptanul nu inhibă enzimele citocromului P450. Nu se cunoaște dacă naratriptanul are vreun efect inductor asupra izoenzimelor umane, totuși, nu s-a demonstrat că ar produce modificări semnificative în exprimarea izoformelor hepatice ale citocromului P450 la șobolani.

Alte grupe speciale

Vârstnici

În cadrul aceluiași studiu, la subiecții vârstnici sănătoși (n=12) clearance-ul a fost mai mic cu 26%, iar ASC a fost mai mare cu 30%, comparativ cu subiecții tineri sănătoși (n=12) (vezi pct. 4.2).

Sex

ASC și C_{max} ale naratriptanului au fost cu aproximativ 35% mai reduse la bărbați față de femei, posibil din cauza utilizării concomitente a contraceptivelor orale, totuși, în cazul utilizării clinice nu au fost observate diferențe de eficacitate și tolerabilitate.

Din această cauză, nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de sex (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Principala cale de eliminare a naratriptanului este excreția renală. Din această cauză expunerea la naratriptan poate fi mai mare la pacienții cu afecțiuni renale.

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți femei și bărbați cu insuficiență renală (clearance al creatininei 18 până la 115 ml/min, n=15) grupați în funcție de sex, vârstă și greutate (n=8), pacienții cu insuficiență renală au prezentat o creștere cu aproximativ 80% a $t_{1/2}$ și o reducere cu aproximativ 50% a clearance-ului, comparativ cu subiecții sănătoși (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

După administrare orală, ficatul joacă un rol mai puțin important în clearance-ul naratriptanului. În cadrul unui studiu clinic care a comparat pacienți cu insuficiență hepatică femei și bărbați (clasa Child-Pugh A sau B, n=8) grupați în funcție de sex, vârstă și greutate, cu subiecți sănătoși la care s-a administrat naratriptan pe cale orală, pacienții cu insuficiență hepatică au prezentat o creștere cu

aproximativ 40% a $t_{1/2}$ și o reducere cu aproximativ 30% a clearance-ului (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate după administrarea unei doze unice și după doze repetate au fost observate efecte preclinice numai la expuneri considerate suficient de mari comparativ cu expunerea maximă la om.

Un set standard de teste privind genotoxicitatea nu a indicat că naratriptanul ar prezenta potențial genotoxic.

În cadrul studiilor de carcinogenitate efectuate la șoareci și șobolani nu fost descoperite tumori relevante pentru utilizarea clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Maltodextrină
Hidroxipropilceluloză
Celuloză microcristalină
Amidon pregelatinizat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu.

Film

Opadry Green II:
Alcool polivinilic
Talc
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Lecitină din soia
Oxid galben de fer (E 172)
Indigotină (E 132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere (OPA-Al-PVC/Al) conținând 1, 2, 3, 6, 10, 12 sau 24 de comprimate filmate. Este posibil ca nu poate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Stada Hemofarm SRL
Calea Torontalului, km. 6
300633 Timișoara
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7933/2015/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Februarie 2011
Reînnoirea autorizației – Iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020