

# FORMIGRAN®

DAS ERSTE REZEPTFREIE TRIPTAN.



# VORWORT

---

Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. In Deutschland allein sind schätzungsweise 10 Millionen Menschen betroffen, die unter einem enormen Leidensdruck stehen. Migräne-Symptome äußern sich neben starken, häufig einseitig pulsierenden Kopfschmerzen mit Übelkeit bis hin zum Erbrechen in Licht- und Lärmempfindlichkeit und beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen erheblich. Außerdem kommt es zu einer erheblichen Einschränkung der Arbeitsfähigkeit. Nicht selten stellt Migräne auch für die Angehörigen eine starke Belastung dar.

Trotz teilweise dramatischer Einschränkungen suchen jedoch über 70 % der Migräneleidenden keinen Arzt auf, sodass die Apotheke im Rahmen der Selbstmedikation eine wichtige Anlaufstelle für Betroffene darstellt.

Der Wirkstoff Naratriptan wird als erstes Triptan mit Wirkung zum 1. April 2006 aus der Verschreibungspflicht entlassen. Der Hauptgrund hierfür ist das günstige Nebenwirkungsprofil, das auf Placeboniveau liegt. Erstmals erhalten Betroffene somit einen breiten Zugang zu Naratriptan, das speziell zur Behandlung von Migräne entwickelt wurde und einen wesentlichen Beitrag für die Verbesserung der Lebensqualität von Migräneleidenden leisten kann.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener  
Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
der Universitätsklinik Essen  
März 2006

# INHALTSVERZEICHNIS

	Bedeutung der Migräne	04
	Ursachen der Migräne	05
	Verlauf einer Migräne-Attacke	06
	Auslösende Faktoren einer Migräne	08
	Feststellen einer Migräne	09
	Behandlungsmöglichkeiten in der Selbstmedikation	11
	Der Wirkstoff Naratriptan	12
	Die Wirkungsweise von Naratriptan	13
	Klinische Wirksamkeit von Naratriptan	14
	Das Wichtigste auf einen Blick	19
	Literaturverzeichnis	20

# BEDEUTUNG DER MIGRÄNE

Die weit verbreitete Annahme, Migräne sei eine Erscheinung, unter der lediglich Frauen leiden, stimmt so nicht. In Deutschland sind neben 12–14 % der Frauen auch ca. 6–8 % der Männer von Migräne betroffen. Insgesamt sind das in Deutschland schätzungsweise 10 Millionen Menschen. Häufig beginnt Migräne schon in der Pubertät. Die höchste Inzidenz für Migräne findet man jedoch zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr. Hochrechnungen ergeben auf Deutschland übertragen über 240.000 Migräneanfälle am Tag [1].

Migräne hat einen weit reichenden Einfluss auf das Privat- und Berufsleben. Im Durchschnitt dauern Migräneanfälle etwa 24 Stunden, sie können aber auch bis zu 72 Stunden anhalten. Während eines Migräneanfalls ist ein normaler Tagesablauf nicht denkbar.

Dennoch gehen mehr als 70 % der Migräne-Leidenden nicht zum Arzt (Abb. 1). Damit ist die Apotheke häufig die erste Anlaufstelle, an die sich Betroffene auf der Suche nach einer wirkungsvollen Behandlungsoption wenden.

- 72 % gehen nicht zum Arzt
- 28 % gehen mind. hin und wieder zum Arzt



Abb. 1: Anteil der Migräne-Betroffenen, die einen Arzt aufsuchen (Emnid-Umfrage, Mai 2004)

# URSACHEN DER MIGRÄNE

Migräne ist eine komplexe Funktionsstörung des Gehirns, deren Ursache jedoch noch nicht vollständig bekannt ist. Wissenschaftler gehen heute davon aus, dass es sich um eine angeborene Veranlagung handelt, die das Nervensystem auf bestimmte Reize besonders empfindlich reagieren lässt.

Migräne wird u. a. durch eine Erweiterung der Blutgefäße in der Hirnhaut verursacht, wobei gleichzeitig assoziierte Hirnnerven aktiviert werden. Dabei werden gefäßaktive Botenstoffe freigesetzt, die zu einer neurogenen Entzündung um das erweiterte Gefäß führen [2, 3]. Die entzündeten Blutgefäße sowie die Veränderung der schmerzleitenden (trigeminale) Nerven verursachen die Migränekopfschmerzen. Außerdem werden Nervenzentren gereizt, die für Übelkeit und Erbrechen verantwortlich sind [21].

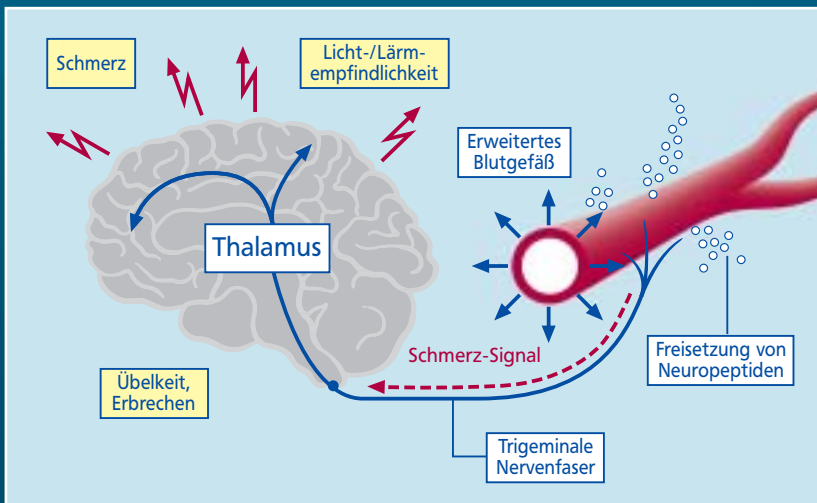


Abb. 2: Pathophysiologie der Migräne

# VERLAUF EINER MIGRÄNE-ATTACKE

Der Botenstoff Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) spielt bei Migräne eine wichtige Rolle. Auffällig ist, dass die Konzentration von Serotonin bei den meisten Migränepatienten vor einem Migräneanfall ansteigt und während der Kopfschmerzphase unter den normalen Wert fällt [2, 4]. Serotonin reguliert einerseits über spezielle Rezeptoren die Erweiterung und Engstellung der Blutgefäße. Andererseits hat Serotonin einen Einfluss auf die Freisetzung von Botenstoffen, die als Entzündungsmediatoren wirksam werden (Abb. 2).

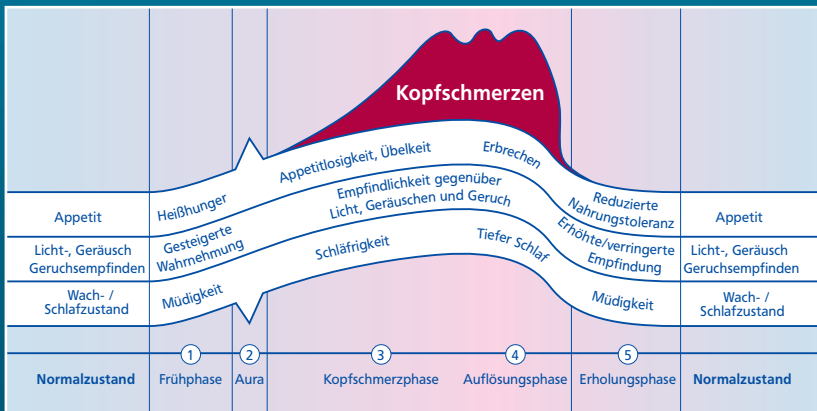


Abb. 3: Verlauf einer Migräne-Attacke

Das typische Muster eines Migräneanfalls umfasst fünf verschiedene Phasen mit jeweils individuellen Symptomen und Ausprägungen (Abb. 3).

## Phase 1, Frühphase:

Warnsymptome wie Stimmungsschwankungen, Konzentrationsdefizite, Verhaltensänderungen, Übelkeit, Heißhunger oder Schmerzen bzw. Beschwerden (für Stunden bis zu einem oder zwei Tagen).

# VERLAUF EINER MIGRÄNE-ATTACKE

## Phase 2, Aura:

Die Auraphase geht der Kopfschmerzphase bei ca. 15 % der Betroffenen voraus, es kommt zu visuellen Ausfallerscheinungen wie Flimmern vor den Augen, Doppelsehen oder Störungen des Farbsinns; die Aura beginnt oft ungefähr eine Stunde vor dem eigentlichen Migräneanfall und verschwindet mit Beginn der Kopfschmerzen.

## Phase 3, Kopfschmerzphase:

mäßiger bis schwerer klopfender Kopfschmerz, meist einseitig, der 4–72 Stunden dauern kann. Weitere Symptome sind u. a. Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit.

## Phase 4, Auflösungsphase:

Beginn der Erholung, in der sich die Symptome abschwächen, manchmal erst nach dem Schlafen oder Erbrechen; viele Betroffene ziehen sich in einen dunklen Raum zurück, bis sie wieder vollständig erholt sind.

## Phase 5, Erholungsphase:

Die Symptome verschwinden, die Betroffenen können sich noch für bis zu 48 Stunden erschöpft fühlen.



# AUSLÖSENDE FAKTOREN EINER MIGRÄNE

---

Liegt eine Reaktionsbereitschaft des Körpers vor, können verschiedene interne oder externe Auslösefaktoren, auch Trigger genannt, bei den Betroffenen einen Migräneanfall auslösen. Die Auslöser sind also nicht die Ursache der Migräne. Eine wichtige Rolle unter den internen Faktoren spielen hormonelle Schwankungen. Dies ist wahrscheinlich einer der Gründe, warum Frauen besonders häufig während ihrer Menstruation unter Migräneanfällen leiden.

Externe Faktoren können sein:

- bestimmte Nahrungs- und Genussmittel: z. B. Alkohol, Schokolade, verschiedene Käsesorten, Kaffee, Tee
- Schlaf: entweder zu viel oder zu wenig, auch eine Änderung der Schlafgewohnheiten (z. B. im Urlaub)
- emotionale Faktoren: Stress oder die Erholung nach stressreichen Phasen
- physische Faktoren: körperlich anstrengende Tätigkeiten
- Umwelteinflüsse: Wetteränderungen, grelles Licht, Geräusche, starke Gerüche oder andere starke Sinnesreizungen

Die Auslösefaktoren können sich bei den Betroffenen stark unterscheiden. Generelle Empfehlungen haben daher wenig Sinn. Vielmehr sollten die persönlichen Auslösefaktoren gefunden und möglichst gemieden werden.

# FESTSTELLEN EINER MIGRÄNE

Die meisten Betroffenen können eine Migräne sehr gut erkennen. Andernfalls genügen oft wenige Fragen, um eine Migräne festzustellen. Für die gezielte Empfehlung ist es wichtig, eine Migräne von anderen Kopfschmerzarten abzugrenzen. Einige wichtige Kriterien zur Unterscheidung von Migräne von den häufigen Spannungskopfschmerzen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Migräne im Vergleich zum Spannungskopfschmerz (modifiziert nach [5–7])

	Migräne	Spannungskopfschmerzen
<b>Erstmanifestation</b>	Häufig schon im Kindesalter	Alle Altersstufen, häufig jedoch junge Erwachsene
<b>Häufigkeit</b>	1–3-mal im Monat	15-mal im Monat bis täglich
<b>Dauer</b>	4–72 Stunden	30 Minuten bis 7 Tage
<b>Lokalisation</b>	Überwiegend einseitig und abwechselnd, kann auch beidseitig auftreten	Meist beidseitig
<b>Schmerzqualität</b>	Mäßiger bis schwerer pulsierender Kopfschmerz, Zunahme bei Kopfbewegungen oder körperlicher Aktivität (z. B. Treppensteigen)	Dumpf drückend, nicht pulsierend, keine Zunahme bei körperlichen Aktivitäten
<b>Begleitsymptome</b>	Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit, starke Beeinträchtigung im Alltag	Keine oder nur leichte Übelkeit, geringer Einfluss auf normale Aktivitäten

# FESTSTELLEN EINER MIGRÄNE

Ebenfalls hilfreich kann folgendes Schema sein, nach dem eine Migräne dann sehr wahrscheinlich ist, wenn zwei Kriterien aus der linken Spalte und zusätzlich ein Kriterium aus der rechten Spalte vorliegen:

<b>2 Kriterien zu den Kopfschmerzen:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Einseitig</li><li>● Pulsierend</li><li>● Mittelschwer bis schwer</li><li>● Verschlimmerung durch Bewegung</li></ul>		<b>1 Kriterium an Begleitsymptomen:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Übelkeit und/oder Erbrechen</li><li>● Licht- und Lärmempfindlichkeit</li></ul>
--	---	--

Tabelle 2: Kriterien zum Feststellen einer Migräne [8]

Zusätzliche Gewissheit, dass es sich um Migränekopfschmerzen handelt, gibt es, wenn die Patienten auf eine Behandlung mit Triptanen ansprechen. Reagieren die Kopfschmerzen jedoch dreimal hintereinander nicht auf Triptane, sind zumindest Zweifel am Vorliegen einer Migräne angebracht, da Triptane nur bei Migränekopfschmerzen und nicht bei anderen Formen von Kopfschmerzen wirken [9].

# BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN IN DER SELBSTMEDIKATION

Bislang konnten Migräneleidende in der Selbstmedikation lediglich ihre Kopfschmerzen mit rezeptfreien Nichtopioidanalgetika behandeln. Dazu gehören z. B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder Paracetamol. Die schmerzlindernde und zum Teil auch entzündungshemmende Wirkung der Analgetika geht auf die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) zurück. Dadurch wird die Synthese von Prostaglandinen verringert, die für die Sensibilisierung von Schmerzrezeptoren und die Schmerzentstehung wichtig sind. Prostaglandine haben jedoch auch wichtige Funktionen, z. B. den Schutz der Magenschleimhaut. Daher können aus der Hemmung der Prostaglandinsynthese Nebenwirkungen wie Schädigungen der Magenschleimhaut resultieren [10]. Zusätzlich kann eine Einnahme von verschreibungspflichtigen Antiemetika sinnvoll sein.

Triptane, wie z. B. Naratriptan, sind laut der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft (DMKG) die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräne-Anfällen [7].

# DER WIRKSTOFF NARATRIPTAN

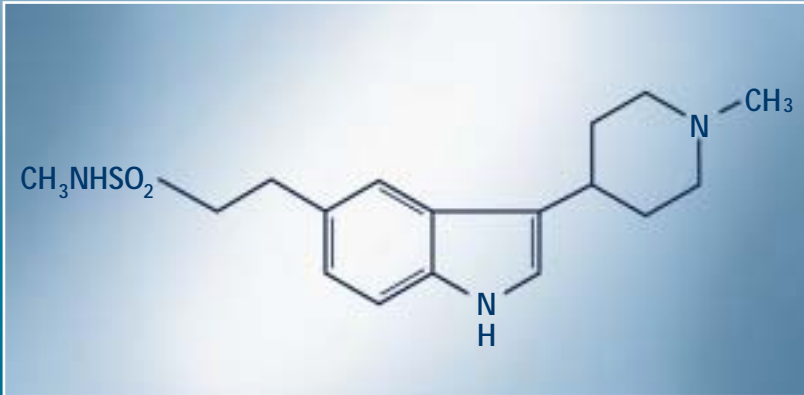


Abb. 4: Strukturformel von Naratriptan

## Chemie und Wirkmechanismus

Naratriptan gehört chemisch zur Gruppe der Triptane und ist ein Serotonin-5-HT-Rezeptoragonist (Abb. 4). Naratriptan bindet selektiv an 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren, die überwiegend in der Gehirnregion vorkommen. An anderen Serotonin-rezeptorsubtypen wie dem 5-HT<sub>1A</sub>- oder dem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor, die hauptsächlich im peripheren Gefäßsystem bzw. im Gastrointestinaltrakt lokalisiert sind, oder an nichtserotonergen Rezeptoren hat Naratriptan praktisch keine Aktivität.

# DIE WIRKUNGSWEISE VON NARATRIPTAN

Für Naratriptan wie auch für die anderen Triptane werden drei unterschiedliche Wirkmechanismen beschrieben, die alle zusammen einen Anti-Migräne-Effekt haben [11, 12]:

- Verengung schmerzhaft geweiteter Blutgefäße in der Hirnhaut über einen direkten Effekt auf die glatte Muskulatur über Serotoninrezeptoren (Abb. 5)
- Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden aus Hirnnerven, was neurogene Entzündungen reduziert
- Hemmung der Ausbreitung von Schmerzreizen über die Hirnrinde

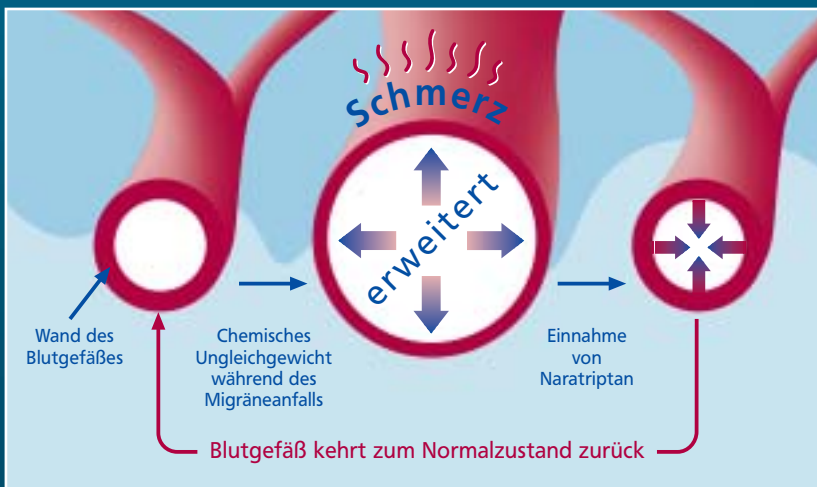


Abb. 5: Wirkungsmechanismus von Naratriptan

# KLINISCHE WIRKSAMKEIT VON NARATRIPTAN

---

Die Wirksamkeit von Naratriptan wurde in zahlreichen Studien an über 4.000 Patienten mit insgesamt mehr als 15.000 Migräneanfällen [13–17] untersucht.

Die Wirksamkeit wurde anhand der „Glaxo-Kriterien“, die zur Bewertung der Effektivität einer Migränetherapie eingesetzt werden, ermittelt. Dies erfolgte anhand einer vierstufigen Skala zur Einschätzung der Kopfschmerzstärke unmittelbar vor der Einnahme der Studienmedikation sowie 4 Stunden danach. Der Kopfschmerzurückgang war definiert als Reduktion der Kopfschmerzintensität von mittelschwer oder schwer vor der Behandlung auf leicht oder kopfschmerzfrei nach der Behandlung.

Die klinischen Studien waren randomisiert, doppelblind und mit Placebo bzw. einer anderen aktiven Vergleichssubstanz kontrolliert. Nur eine Langzeitstudie mit einer Dauer von bis zu 12 Monaten wurde als Ausnahme offen durchgeführt, da den Patienten eine unwirksame Migränetherapie mit Placebo über diesen langen Zeitraum nicht zuzumuten war.

# KLINISCHE WIRKSAMKEIT VON NARATRIPTAN

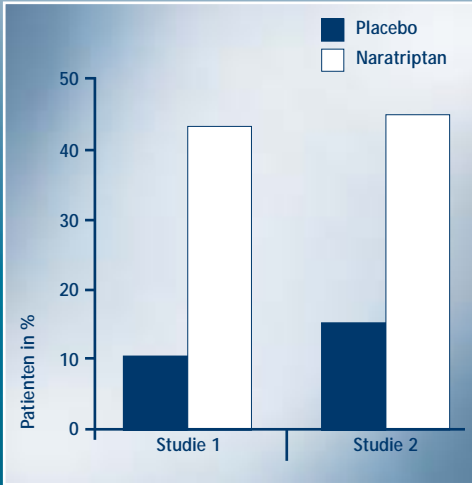


Abb. 6: Patienten mit Kopfschmerzfreiheit nach 4 Stunden [22]

Naratriptan beginnt bereits innerhalb einer Stunde nach der Einnahme zu wirken [17]. Bei zwei Studien mit insgesamt über 1.500 Betroffenen, die 2,5 mg Naratriptan oder Placebo erhielten, gaben bis zu 45 % an, vier Stunden nach der Einnahme gänzlich frei von Kopfschmerz zu sein, während dies unter Placebo-Medikation von maximal 15 % der Patienten angegeben wurde (Abb. 6).

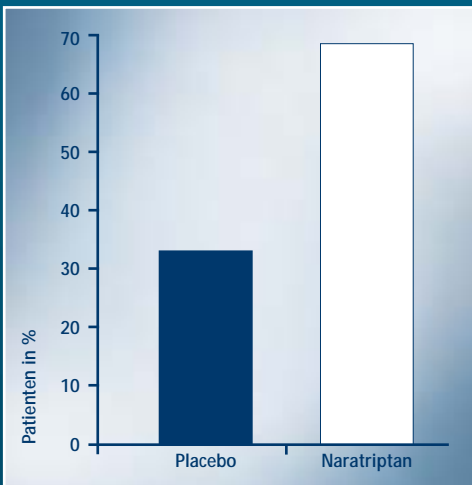


Abb. 7: Patienten mit Rückgang der Kopfschmerzen, 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation [17]

Bei einer weiteren Studie an 586 Patienten gaben über 2/3 der mit 2,5 mg Naratriptan behandelten Personen an, dass 4 Stunden nach der Einnahme die Kopfschmerzen erfolgreich reduziert werden konnten [17] (Abb. 7).

# KLINISCHE WIRKSAMKEIT VON NARATRIPTAN

---

In Bezug auf Übelkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit sowie die **Einschränkung ihrer Funktionsfähigkeit** waren nach der Behandlung mit Naratriptan signifikant mehr Patienten frei von den Begleitsymptomen als unter Placebo. In der Naratriptan-Gruppe gaben 2/3 der Patienten geringe oder keine Einschränkung ihrer Funktionsfähigkeit an, während es in der Placebo-Gruppe weniger als die Hälfte waren [15].

Einen über 24 Stunden **anhaltenden Rückgang der Kopfschmerzen** gaben ungefähr 73 % der Patienten nach Einnahme von Naratriptan an, das heißt, nur bei ca. 1/4 der Patienten bestand die Notwendigkeit einer erneuten Gabe von Naratriptan aufgrund wiederkehrender Kopfschmerzen [17].

Die **Langzeitwirksamkeit** wurde an 417 Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht. Insgesamt wurden 15.301 Migräneanfälle mit Naratriptan behandelt. Die Wirksamkeit von Naratriptan war unabhängig von der Anzahl der behandelten Migräneanfälle. Eine kontinuierliche Linderung der Kopfschmerzen gaben nahezu 3/4 der Patienten an. Dabei wurden durchschnittlich nur 1,25 Tabletten Naratriptan pro Migräneanfall verwendet und über 3/4 der Migräneanfälle konnten schon mit einer einzigen Tablette Naratriptan gelindert werden [14, 18].

Im Gegensatz dazu ergab eine Umfrage unter Migränpatienten, dass bei Verwendung von Analgetika (OTC) pro Migräneanfall im Durchschnitt mehr als 5 Tabletten und bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln durchschnittlich 2,3 Tabletten (RX) eingesetzt werden (Abb. 8).

# KLINISCHE WIRKSAMKEIT VON NARATRIPTAN

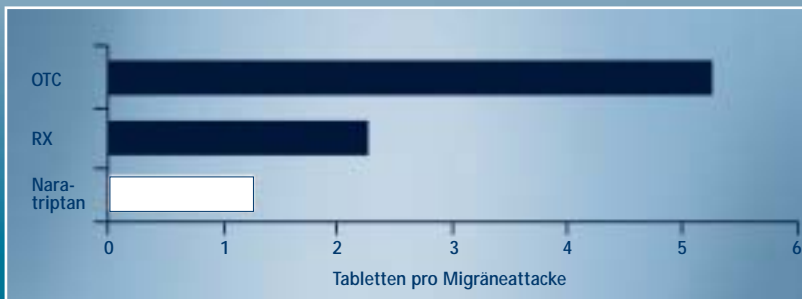


Abb. 8: Anzahl verwendeter Tabletten pro Migräneanfall im Durchschnitt (Emnid, Mai 2004; [www.formigran.de](http://www.formigran.de), [18])

Es wurde weiterhin untersucht, wie zufrieden die Betroffenen mit ihrer bisherigen Migränetherapie sind. Unter 143 Anwendern bevorzugten die meisten der Betroffenen Naratriptan beispielsweise gegenüber Analgetika oder Kombinationspräparaten, nachdem sie 3 Migräneanfälle mit Naratriptan behandelt hatten [19].

## Verträglichkeit von Naratriptan

Naratriptan zeichnet sich unter anderem durch eine sehr gute Verträglichkeit aus, es ist auch als „das schonende Triptan“ bezeichnet worden [20]. Die Zusammenfassung der Angaben über unerwünschte Ereignisse aus klinischen bzw. pharmakologischen Studien zeigt, dass sich die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Naratriptan nicht von der nach Placebo-Gabe unterscheidet. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen stieg auch nach Gabe einer zweiten Tablette 2,5 mg Naratriptan nicht an [13] (Abb. 9).

# KLINISCHE WIRKSAMKEIT VON NARATRIPTAN

Für Triptane beschriebene Nebenwirkungen, wie das Gefühl von Enge in der Brust, Druckgefühl oder Kribbeln, wurden in einer einjährigen Anwendungsbeobachtung bei nur 1 % der Patienten verzeichnet [18]. Diese Nebenwirkungen kommen bei Naratriptan weniger häufig als bei anderen Triptanen vor ([www.dmkg.de](http://www.dmkg.de)). Nicht unerwähnt bleiben sollte, dass unerwünschte Ereignisse, von denen in klinischen Prüfungen

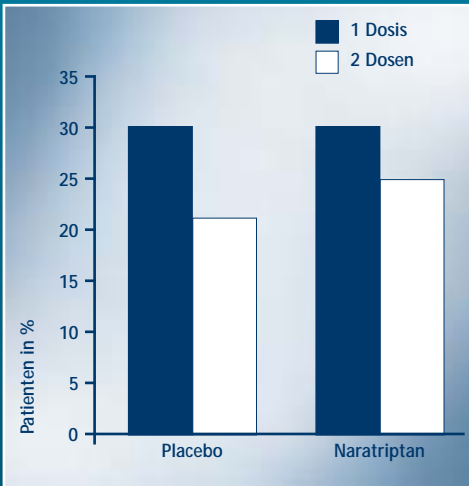


Abb. 9: Gesamtinzidenz der unerwünschten Ereignisse in den klinisch-pharmakologischen Studien [13]

berichtet wird, nicht zwangsläufig in Beziehung zur verabreichten Studienmedikation stehen müssen. So können unerwünschte Ereignisse wie Übelkeit oder Erbrechen zwar in Beziehung zur Studienmedikation stehen – sie sind aber ebenso Symptome des Migräneanfalls selbst.

Durch zahlreiche kontrollierte Studien konnten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Naratriptan eindrucksvoll belegt werden. Es wurde gezeigt, dass Naratriptan schnell und zuverlässig sowie lang anhaltend wirkt, was die Einnahme einer zweiten Tablette meist überflüssig macht.

# Das Wichtigste auf einen Blick\*:

## 1. Was ist FORMIGRAN®?

- Ein hochselektives Migränetherapeutikum für die Behandlung der Kopfschmerzphasen von Migräneanfällen (Wirkstoff Naratriptan)
- Effektiv in der Behandlung des Migränekopfschmerzes und assoziierter Symptome wie Übelkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit
- Lange wirksam
- Effektiv in der Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit
- Selten wieder auftretende Kopfschmerzen
- Gut verträglich
- Die Packung mit 2 Tabletten reicht für durchschnittlich 1–2 Migräneanfälle und verhindert Dosierungsfehler

## 2. Für wen ist FORMIGRAN® geeignet und wie ist es einzunehmen?

- Für Betroffene im Alter von 18–65 Jahren
- Für die bestmögliche Wirksamkeit sollte FORMIGRAN® schon bei ersten sicheren Anzeichen von Migränekopfschmerzen eingenommen werden, es wirkt aber auch später
- Eine zweite Tablette kann bei Bedarf eingenommen werden, jedoch frühestens 4 Stunden nach der ersten Tablette
- Max. 2 Tabletten pro Migräneanfall und innerhalb von 24 Stunden
- Wenn durch die erste Tablette keinerlei Linderung erfolgt, sollte keine zweite Tablette genommen werden
- Wenn ein Betroffener nicht auf FORMIGRAN® anspricht, sollte die Diagnose der Migräne bei einem Arzt überprüft werden, da FORMIGRAN® nur bei einer Migräne und nicht bei anderen Formen von Kopfschmerzen wirkt

## 3. Welche Nebenwirkungen hat FORMIGRAN®?

- Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach Einnahme von 2,5 mg Naratriptan (oral) liegt auf Placebo-Niveau
- Die Behandlung von Migräneanfällen mit 2,5 mg Naratriptan (oral) führt nicht zu klinisch relevanten Veränderungen des Blutdruckes oder des EKG
- Es können Kribbeln und ein Wärmegefühl in Brust und Hals (und auch in anderen Körperteilen) auftreten – wenn diese Symptome länger als 2 Stunden dauern oder sehr schwerwiegend ausfallen, sollte der Betroffene einen Arzt aufsuchen

## 4. Für wen ist FORMIGRAN® nicht geeignet?

- Unter 18- bzw. über 65-Jährige
- Schwangere oder Stillende
- Personen mit allergischen Reaktionen auf Naratriptan oder andere Inhaltsstoffe der Tablette
- Personen mit Herz-Kreislauf-Problemen (aktuell oder zurückliegend)
- Personen mit Behandlung von Bluthochdruck (aktuell oder zurückliegend)
- Personen mit Nieren- oder Lebererkrankungen
- Patienten mit seltenen Migräne-Subtypen oder -Warnsignalen
- Personen, die gleichzeitig verschreibungspflichtige Migräne-Therapeutika verwenden

\*siehe auch Fachinformation

# LITERATURVERZEICHNIS

1. WHO, Fact sheet N°277, Headache disorders. 2004, WHO Media centre.
2. Ferrari, M. D., Migraine. *Lancet*, 1998. 351(9108): 1043–1051.
3. Blau, J. N., Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet*, 1992. 339(8803): 1202–1207.
4. Göbel, H., Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne. Springer Verlag: Berlin Heidelberg. 2004. 103.
5. MacGregor, E. A., Brandes, J., Eikermann, A., Migraine prevalence and treatment patterns: the global Migraine and Zolmitriptan Evaluation survey. *Headache*, 2003. 43(1): 19–26.
6. Evans, R. W., Headache. 2003, WebMD Scientific American.
7. www.dmkg.de
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2d ed. Cephalalgia, 2004. 24(suppl 1): 9–160.
9. Diener, H. C., Migräne – ein Buch mit 7 Siegeln? Thieme Verlag: Stuttgart. 2002. 57.
10. Lüllmann, H. and Mohr, K., Pharmakologie und Toxikologie. 14 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 1999. 269–279.
11. Tepper, S. J., Rapoport, A. M., Sheftell, F. D., Mechanisms of action of the 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists. *Arch Neurol*, 2002. 59(7): 1084–1088.
12. Gunther, J., Antimigraine agents, in *Arzneiverordnungs-Report*, 2004, Schwabe, U. and Pfaffrath, D., Editors. 2004. 685–696.
13. Salonen, R., Naratriptan. *Int J Clin Pract*, 1999. 53(7): 552–556.
14. Bomhof, M. A., Heywood, J., Pradalier, A., Enahoro, H., Winter, P., Hassani, H., Tolerability and efficacy of naratriptan tablets with long-term treatment (6 months). Naratriptan Long-Term Study Group. *Cephalalgia*, 1998. 18(1): 33–37.
15. Klassen, A., Elkind, A., Asgharnejad, M., Webster, C., Laurenza, A., Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Naratriptan S2WA3001 Study Group. *Headache*, 1997. 37(10): 640–645.
16. Göbel, H., Boswell, D., Winter, P., Crisp, A., A comparison of the efficacy and tolerability of naratriptan and sumatriptan among migraineurs with a history of frequent (50% of attacks) headache recurrence. Poster Presentation, 8th Congress of the International Headache Society, Amsterdam, 1997.
17. Mathew, N. T., Asgharnejad, M., Peykamian, M., Laurenza, A., Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. The Naratriptan S2WA3003 Study Group. *Neurology*, 1997. 49(6): 1485–1490.
18. Heywood, J., Bomhof, M. A., Pradalier, A., Thaventhiran, L., Winter, P., Hassani, H., Tolerability and efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine attacks for 1 year. Naratriptan Long-Term Study Group. *Cephalalgia*, 2000. 20(5): 470–474.
19. Powers, C., Szeto, S., Pangtay, D., Bort, T., Cervi, M., Cady, R., Evaluation of migraineurs' preferences for naratriptan over conventional first-line agents. *Arch Fam Med*, 2000. 9(8): 753–758.
20. Rapoport, A. M., Tepper, S. J., Bigal, M. E., Sheftell, F. D., The triptan formulations: how to match patients and products. *CNS Drugs*, 2003. 17(6): 431–447.
21. Diener, H. C., Migräne – Ein Leitfaden für Betroffene. Trias Verlag Stuttgart, 2006.
22. Product Monograph Amerge ([www.gsk.ca/en/products/prescription/amerge-pm.pdf](http://www.gsk.ca/en/products/prescription/amerge-pm.pdf)).

FORMIGRAN®. Wirkstoff: Naratriptanhydrochlorid. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 2,5 mg Naratriptan (entsprechend 2,78 mg Naratriptanhydrochlorid) sowie Mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxidoxid (E 172), Indigocarmin-Aluminiumsulfat (E 132). Anwendungsgebiete: Zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphasen von Migräneanfällen mit und ohne Aura. Gegenanzeigen: FORMIGRAN® Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden, um einer Migräne vorzubeugen. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, ältere Personen über 65 Jahre. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Naratriptanhydrochlorid oder einem der sonstigen Bestandteile. Herzinfarkt in der Vorgeschichte, ischämische Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina/koronare Vasospasmen, periphere vaskuläre Erkrankungen oder Hinweise auf eine ischämische Herzkrankheit. Schlaganfall oder ischämische Attacke (vorübergehende Minderdurchblutung von Hirngefäßen) in der Vorgeschichte. Bekannte Hypertonie. Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Periphere Durchblutungsstörungen. Hemiplegische Migräne, Basilarismigräne, Ophthalmoplegische Migräne. Gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, die Ergotamin, Ergotaminderivate (einschließlich Methysergid) oder Triptane enthalten. Nebenwirkungen: Sehr selten: Verkrampfungen der Herzkranzgefäße (koronare Vasospasmen), Angina, Myokardinfarkt. Mangelnde Durchblutung der Gliedmaßen (Periphere vaskuläre Ischämie). Selten: Anaphylaktische Reaktionen, Entzündung eines Dickdarmschnitts aufgrund mangelnder Durchblutung (ischämische Kolitis), Hautausschlag, Nesselsucht, Juckreiz, Schwellungen im Gesicht (Gesichtsoedeme). Gelegentlich: Sehstörungen, Verlangsamung des Herzschlages (Bradykardie), Beschleunigung des Herzschlages (Tachykardie), Herzklopfen. Häufig: Gefühl von Kribbeln, Schwindel und Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Unwohlsein, Müdigkeit. Die folgenden Symptome sind gewöhnlich vorübergehend, manchmal intensiv und können in verschiedenen Körperteilen, inkl. Brust- und Halsbereich, auftreten: Gelegentlich: Schweregefühl, Schmerzen, Druck- oder Engegefühl. Häufig: Hitzegefühl. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG, D-77815 Buhl