

MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

NARAMIG® 2,5 mg **Comprimé pelliculé** *Naratriptan*

COMPOSITION :

Naratriptan (DCI) sous forme de chlorhydrate de naratriptan : 2,5 mg par comprimé.
Boîte de 6 ou 12 comprimés.

Excipients :

- Comprimé nu : cellulose microcristalline, lactose anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.
- Pelliculage : OPADRY vert OY-S-21027 (hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer jaune (E172), laque aluminique d'indigotine (E132)).

FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S) :

Comprimé pelliculé.

Comprimés biconvexes de couleur verte, en forme de D et gravés « GX CE5 » sur une face.

DONNÉES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura.

Posologie et mode d'administration :

Le comprimé de naratriptan doit être pris aussi précocement que possible après le début d'une crise de céphalée migraineuse mais il est efficace lorsqu'il est pris à un stade ultérieur.

Le comprimé de naratriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Le comprimé de naratriptan doit être avalé entier avec de l'eau.

Adulte (de 18 à 65 ans) :

La dose recommandée de naratriptan est de **un** comprimé à 2,5 mg.

Si les symptômes de la migraine réapparaissent après une amélioration initiale, un deuxième comprimé peut être pris, à condition de respecter un intervalle d'au moins 4 heures entre les deux doses.

La dose totale ne doit pas dépasser 2 comprimés à 2,5 mg par 24 heures.

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose de naratriptan, une seconde dose ne doit pas être prise lors de la même crise car aucun avantage n'a été démontré. Le naratriptan pourra être utilisé pour les crises de migraine suivantes.

Coût de la crise : 4,68 à 5,07 €

Adolescent (de 12 à 17 ans) :

Dans un essai clinique réalisé chez l'adolescent, une réponse très importante au placebo a été observée. L'efficacité du naratriptan dans cette population n'a pas été démontrée et son utilisation ne peut pas être recommandée.

Enfant (de moins de 12 ans) :

L'utilisation de Naramig® chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée en l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Date de mise à jour : 18/06/07

Version N° NARC1_07

Patient âgé (de plus de 65 ans) :

La sécurité et l'efficacité du naratriptan chez les personnes de plus de 65 ans n'ont pas été évaluées. Par conséquent, son utilisation chez cette catégorie de patients ne peut pas être recommandée.

Insuffisant rénal :

La dose maximale journalière chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée est de un comprimé à 2,5 mg. L'utilisation du naratriptan est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisant hépatique :

La dose maximale journalière chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée est de un comprimé à 2,5 mg. L'utilisation du naratriptan est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Contre-indications :

Ce médicament ne DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au naratriptan ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'infarctus du myocarde, pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien, Angor de Prinzmetal, pathologie vasculaire périphérique, patients présentant des symptômes de pathologie cardiaque ischémique ou des signes compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Hypertension artérielle modérée ou sévère, hypertension bénigne non contrôlée.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 15 ml/min) ou insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C).
- Administration concomitante au naratriptan, d'ergotamine, de dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide), de tout autre triptan/agoniste des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine (5HT₁).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Le naratriptan ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain de migraine.

Le naratriptan n'est pas indiqué dans le traitement des migraines hémiplegiques, basilaires ou ophtalmoplégiques.

Comme avec les autres traitements de la crise de migraine, avant de traiter les céphalées des patients sans diagnostic antérieur de migraine ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il est nécessaire d'exclure d'autres pathologies neurologiques potentiellement graves. Il faut noter que les migraineux peuvent présenter un risque accru de survenue de certains événements vasculaires cérébraux (par exemple : AVC ou AIT).

La sécurité et l'efficacité du naratriptan administré au cours de la phase d'aura, avant le début de la céphalée migraineuse, restent encore à établir.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs 5HT₁, le naratriptan ne doit pas être administré aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique, y compris les gros fumeurs ou les patients utilisant des thérapies de substitution à base de nicotine, sans un bilan cardiovasculaire préalable (Cf. Contre-indications). Une attention particulière doit être portée aux femmes ménopausées et aux hommes de plus de 40 ans présentant ces facteurs de risque. Cependant, ce bilan peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente lors de la prise d'agonistes 5HT₁.

Après administration, la prise de naratriptan peut être associée à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (Cf. Effets indésirables). Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires de naratriptan et des explorations appropriées devront être réalisées.

Date de mise à jour : 18/06/07

Version N° NARC1_07

Le naratriptan contient un composant sulfamide, aussi il existe un risque théorique de réaction d'hypersensibilité chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides.

La dose recommandée de naratriptan ne doit pas être dépassée.

Des syndromes sérotoninergiques (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'un traitement par triptans et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs). Si un traitement associant le naratriptan et les ISRS/IRSN s'avère nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, lors de l'augmentation de doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

La fréquence des effets indésirables peut être augmentée par l'association de triptans à des présentations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

L'utilisation prolongée d'un traitement analgésique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ce cas, qu'il soit avéré ou suspecté, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.

Naramig® contient du lactose, les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Les études cliniques n'ont pas montré d'interaction avec l'alcool ou la nourriture.

Le naratriptan n'a pas inhibé les enzymes de la monoamine oxydase *in vitro*. De ce fait, *in vivo*, des études d'interactions avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase n'ont pas été réalisées.

Des études *in vitro* ont permis de conclure qu'une large variété d'isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ est impliquée dans le métabolisme limité du naratriptan. C'est pourquoi, des interactions médicamenteuses métaboliques significatives impliquant les enzymes spécifiques du cytochrome P₄₅₀ sont peu probables (Cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Au cours des études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'interactions avec les bêta-bloquants, les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Les contraceptifs oraux diminuent la clairance totale du naratriptan de 30 % et la consommation de tabac augmente la clairance totale de 30%. Un ajustement des doses n'est pas nécessaire.

Comme 60 % du naratriptan est éliminé au niveau du rein par sécrétion rénale active représentant environ 30 % de la clairance totale, des interactions peuvent être possibles avec d'autres médicaments qui sont aussi sécrétés par le rein. Toutefois, compte tenu du profil de tolérance du naratriptan, l'inhibition de la sécrétion du naratriptan est probablement de faible importance, inversement la possibilité pour le naratriptan d'inhiber la sécrétion rénale active d'autres médicaments doit être prise en compte.

Il y a des données limitées sur les interactions avec l'ergotamine, les préparations contenant de l'ergotamine, la dihydroergotamine (DHE) ou le sumatriptan. Le risque accru de vasospasme coronarien est une possibilité théorique lors de la co-administration de ces produits et des agonistes des récepteurs 5HT₁ (cf. Contre-indications).

Un délai d'au moins 24 heures doit être respecté après administration de naratriptan, avant de donner un produit à base d'ergotamine ou un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁. Inversement, un délai d'au moins 24 heures doit être respecté après administration d'un produit à base d'ergotamine, avant de donner du naratriptan.

Des cas des patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) consécutifs à l'association d'inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs) et des triptans ont été décrits (cf. Mises en gardes spéciales et Précautions d'emploi).

Grossesse et allaitement :

La sécurité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie.

Les études expérimentales animales n'indiquent pas d'effets tératogènes directs. Cependant, des retards d'ossification du fœtus et des effets possibles sur la viabilité de l'embryon ont été observés chez le lapin.

L'administration du naratriptan ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur aux risques possibles pour le fœtus.

Chez la rate allaitante, le naratriptan et/ou ses métabolites apparentés sont excrétés dans le lait. Des effets transitoires sur le développement pré et post-natal de rats nouveau-nés ont été observés uniquement à des niveaux d'exposition maternelle suffisamment supérieurs à l'exposition maximale chez l'homme. Aucune étude n'a été conduite pour déterminer le taux de passage du naratriptan dans le lait de la femme allaitante. Il est recommandé afin de minimiser l'exposition du nouveau-né d'éviter l'allaitement maternel dans les 24 heures après le traitement.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

En raison de la survenue d'une somnolence ou d'autres symptômes au cours d'une crise de migraine, la prudence est recommandée aux patients effectuant des tâches nécessitant une certaine habileté (par exemple, conduite de véhicule ou utilisation de machines).

Effets indésirables :

Certains symptômes rapportés comme événements indésirables peuvent faire partie de la crise de migraine.

Les effets indésirables sont classés par fréquence, en utilisant la classification suivante : fréquents (> 1/100 - <1/10), peu fréquents (> 1/1000 - <1/100), rares (> 1/10000 - <1/1000), très rares (<1/10000)

Affections du système immunitaire :

Rares : réactions anaphylactiques.

Affections du système nerveux :

Fréquents : sensation de fourmillement, vertiges, somnolence.

Affections oculaires :

Peu fréquents : troubles visuels

Affections du système cardiaque :

Peu fréquents : bradycardie, tachycardie, palpitations.

Très rares : vasospasme des artères coronaires, angine de poitrine, infarctus du myocarde.

Affections du système vasculaire :

Très rare : ischémie vasculaire périphérique.

Affections gastro-intestinales :

Fréquents : nausées, vomissements.

Rare : colite ischémique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : rash, urticaire, prurit, œdème facial.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

Peu fréquents : sensations de lourdeur (habituellement transitoires, mais peuvent être intenses et intéresser n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquents : sensation de chaleur, malaise/fatigue.

Peu fréquents : douleur, sensation de pression ou d'oppression (habituellement transitoires, mais peuvent être intenses et intéresser n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge).

Investigations :

Peu fréquents : augmentation de la pression artérielle systolique d'environ 5 mmHg et diastolique d'environ 3 mmHg sur une période allant jusqu'à 12 heures après l'administration.

Surdosage :

L'administration d'une forte dose de 25 mg de naratriptan chez un sujet en bonne santé de sexe masculin a augmenté sa pression artérielle de 71 mmHg et a abouti à des effets indésirables incluant sensation de tête vide, tension dans le cou, fatigue et perte de coordination. La pression artérielle est revenue à son niveau initial 8 heures après l'administration sans autre intervention pharmacologique.

On ne connaît pas les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations plasmatiques du naratriptan.

Traitement :

En cas de surdosage avec le naratriptan, le patient doit être mis sous surveillance pendant au moins 24 heures et un traitement symptomatique standard doit être administré comme nécessaire.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :**Propriétés pharmacodynamiques :**

Classe pharmacothérapeutique : agonistes sélectifs des récepteurs 5HT₁.

Code ATC : N02CC02

Le naratriptan est un agoniste sélectif des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine-1 (5HT₁) qui sont impliqués dans la vasoconstriction. Le naratriptan a une grande affinité pour les récepteurs humains clonés 5HT_{1B} et 5HT_{1D}, on pense que le récepteur 5HT_{1B} chez l'homme correspond au récepteur vasculaire 5HT₁ impliqué dans la contraction des vaisseaux sanguins intracrâniens. Le naratriptan a peu ou pas d'effet sur les autres sous-types de récepteurs 5HT (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄ et 5HT₇).

Chez l'animal, le naratriptan est responsable d'une vasoconstriction de la circulation artérielle carotidienne. De plus, des études expérimentales chez l'animal suggèrent que le naratriptan inhibe l'activité du nerf trijumeau. Ces deux actions pourraient contribuer à l'action anti-migraineuse du naratriptan chez l'homme.

Dans les études cliniques, l'efficacité débute 1 heure après l'administration et l'efficacité maximale est atteinte en 4 heures. L'efficacité initiale du naratriptan 2,5 mg a été légèrement inférieure à celle du sumatriptan 100 mg. Cependant, l'efficacité sur 24 heures a été similaire pour les 2 produits et la fréquence des événements indésirables dans les études cliniques a été légèrement inférieure avec le naratriptan 2,5 mg par rapport au sumatriptan 100 mg. Aucune étude comparant le naratriptan 2,5 mg au sumatriptan 50 mg n'a été réalisée.

Propriétés pharmacocinétiques :

Après administration orale, le naratriptan est absorbé avec des concentrations plasmatiques maximales observées à 2-3 heures. Après administration d'un comprimé à 2,5 mg de naratriptan, la C_{max} est approximativement de 8,3 ng/ml (IC à 95 % : 6,5 à 10,5 ng/ml) chez la femme et de 5,4 ng/ml (IC à 95 % : 4,7 à 6,1 ng/ml) chez l'homme.

La biodisponibilité orale est de 74 % chez la femme et de 63 % chez l'homme sans différence d'efficacité ni de tolérance lors de l'utilisation clinique. Par conséquent, un ajustement de la dose selon le sexe n'est pas nécessaire.

Le volume de distribution du naratriptan est de 170 l. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (29 %).

La demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) est de 6 heures.

La clairance moyenne après administration intraveineuse est de 470 ml/min chez l'homme et de 380 ml/min chez la femme. La clairance rénale est identique chez l'homme et la femme (220 ml/min) et est supérieure au taux de filtration glomérulaire suggérant que le naratriptan est sécrété de façon active au niveau des tubules rénaux. Le naratriptan est principalement excrété dans l'urine avec 50 % de la dose retrouvée sous forme inchangée et 30 % retrouvée sous forme de métabolites inactifs. *In vitro*, le naratriptan est métabolisé par une large variété d'isoenzymes du cytochrome P₄₅₀. Par conséquent, des interactions médicamenteuses métaboliques significatives avec le naratriptan ne sont pas attendues. (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Le naratriptan n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P₄₅₀. L'existence ou non d'un effet inducteur potentiel sur les isoenzymes humains du naratriptan n'est pas connue, toutefois il n'a pas été montré qu'il produisait des modifications significatives de l'expression des isoformes hépatiques du cytochrome P₄₅₀ chez le rat.

Populations particulières de patients :

Patient âgé :

Chez le sujet âgé en bonne santé (n = 12), la clairance est diminuée de 26 % et l'aire sous la courbe (ASC) augmentée de 30 %, comparativement à des sujets jeunes en bonne santé (n = 12) dans la même étude clinique (cf. Posologie et mode d'administration).

Sexe :

L'ASC et la C_{max} du naratriptan sont approximativement plus faibles (de 35 %) chez les sujets de sexe masculin que chez les sujets de sexe féminin, probablement du fait de l'utilisation concomitante de contraceptifs oraux, toutefois sans différence d'efficacité ni de tolérance lors de l'utilisation clinique. Par conséquent, un ajustement de la dose en fonction du sexe n'est pas nécessaire (cf. Posologie et mode d'administration).

Insuffisant rénal :

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination du naratriptan. Par conséquent, l'exposition au naratriptan peut être augmentée chez les patients ayant une pathologie rénale. Lors d'une étude réalisée chez des patients de sexe masculin et féminin insuffisants rénaux (clairance de la créatinine : 18 à 115 ml/min; n = 15) appariés avec des sujets sains (n = 8) de même sexe, âge et poids, les patients insuffisants rénaux ont présenté une augmentation d'environ 80 % du $t_{1/2}$ et une réduction d'environ 50 % de la clairance (cf. Posologie et mode d'administration).

Insuffisant hépatique :

Le foie joue un rôle moindre dans la clairance du naratriptan administré par voie orale. Lors d'une étude réalisée chez des patients de sexe masculin et féminin insuffisants hépatiques (Child-Pugh grade A ou B, n = 8) appariés avec des sujets sains de même sexe, âge et poids, qui ont reçu du naratriptan par voie orale, les patients insuffisants hépatiques ont présenté une augmentation d'environ 40 % de la $t_{1/2}$ et une réduction d'environ 30 % de la clairance (cf. Posologie et mode d'administration).

Données de sécurité précliniques :

Au cours des études de toxicité par administration unique et répétée, des effets précliniques ont été observés uniquement à des taux d'exposition suffisamment élevés par rapport à l'exposition maximale chez l'homme.

Une batterie standard de tests de génotoxicité n'a pas montré de potentiel génotoxique du naratriptan.

Aucune tumeur dont la découverte serait pertinente pour l'utilisation en clinique n'a été trouvée lors des études de carcinogénicité chez la souris et le rat.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Durée de conservation :

3 ans.

Précautions particulières de conservation :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

AMM 343 942.3 (1997) : 6 comprimés à 2,5 mg sous plaquette thermoformée.

Mis sur le marché en 1998.

AMM 346 422.0 (1997) : 12 comprimés à 2,5 mg sous plaquette thermoformée.

Mis sur le marché en 2001.

Prix : 30,44 € (boîte de 6 comprimés).

56,14 € (boîte de 12 comprimés).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :

Liste I.

Remb.Séc.Soc.65 % (Boîtes de 6 et 12 comprimés) - Agréé Collect. (Boîte de 6 comprimés).

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00

Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45

DATE D'APPROBATION / RÉVISION :

Juin 2007

Version N° NARC1_07