RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NARAMIG 2,5 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés contenant 2,5 mg de naratriptan (sous forme de chlorhydrate de naratriptan).

Excipient à effet notoire :

Lactose anhydre 94,07 mg /comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés verts, biconvexes, en forme de D, portant la mention « GX CE5 » gravée sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement aigu de la phase céphalalgique des crises migraineuses, avec ou sans aura.

4.2 Posologie et mode d'administration

Naramig doit être pris dès que possible après le début de la crise migraineuse, mais il est également efficace lorsqu'il est administré à un stade ultérieur.

Naramig ne doit pas être administré à titre prophylactique.

Posologie

Adultes (18 à 65 ans)
La dose recommandée de Naramig est de un seul comprimé à 2,5 mg.

Si les symptômes réapparaissent après une première réponse, on peut administrer une dose supplémentaire à condition de respecter un intervalle minimal de 4 heures entre les 2 doses. La dose totale ne doit pas dépasser 2 comprimés à 2,5 mg par 24 heures.

Si le patient ne répond pas à la première dose de Naramig, une seconde dose ne doit pas être administrée au cours de la même crise car aucun bénéfice n'a été démontré. Naramig pourra être utilisé pour les crises migraineuses suivantes.

Adolescents (12 à 17 ans)
Lors d'une étude clinique chez des adolescents, on a observé un taux très élevé de réponse au placebo. L'efficacité du naratriptan n'a donc pas été démontrée chez les adolescents et son utilisation ne peut pas être recommandée.

Enfants (de moins de 12 ans)
Naramig n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans en raison d'un manque de données sur la sécurité et l'efficacité.

Patients âgés (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 ; son utilisation dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandée.

Insuffisance rénale
La dose maximale journalière totale chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée est de un seul comprimé à 2,5 mg.
L'utilisation du naratriptan est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
La dose maximale journalière totale chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée est de un seul comprimé à 2,5 mg.
L'utilisation du naratriptan est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Les comprimés Naramig doivent être avalés entiers avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents d'infarctus du myocarde, de cardiopathie ischémique, d'angor de Prinzmetal/vasospasme coronarien, de maladie vasculaire périphérique, patients présentant des symptômes ou des signes compatibles avec une cardiopathie ischémique.

Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'attaque ischémique transitoire (AIT).

Hypertension modérée ou sévère, hypertension légère non contrôlée.

Troubles sévères de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 15ml/min) ou troubles sévères de la fonction hépatique (grade C dans la classification de Child-Pugh).

Administration concomitante d'ergotamine, de dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) et d'autres triptans / d'autres agonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine$_1$ (5HT$_1$) avec du naratriptan.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le naratriptan ne doit être utilisé que si le diagnostic de migraine est clairement établi.

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

Comme avec les autres traitements aigus de la migraine, avant de traiter des céphalées chez des patients qui n'ont pas été diagnostiqués comme migraineux auparavant et chez des migraineux présentant des symptômes atypiques, on veillera à exclure d'autres affections neurologiques potentiellement graves. Il faut noter que les migraineux peuvent présenter un risque accru d'affections cérébrovasculaires (par exemple AVC ou AIT).

La sécurité et l'efficacité du naratriptan administré pendant la phase d'aura, avant l'apparition de la phase céphalalgique de la migraine restent encore à établir.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs 5-HT_1, le naratriptan ne peut pas être administré à des patients présentant des facteurs de risque de cardiopathie ischémique, notamment les patients qui sont de grands fumeurs ou qui utilisent des traitements de substitution de la nicotine, sans évaluation cardiovasculaire préalable (voir rubrique 4.3). Une attention particulière est requise pour les femmes post-ménopausées et les hommes de plus de 40 ans présentant les facteurs de risque susmentionnés. Néanmoins, ces examens peuvent ne pas identifier tous les patients atteints d'une affection cardiaque et, dans des cas très rares, des patients sans atteinte cardiovasculaire sous-jacente ont eu un problème cardiaque grave lors de l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT_1.

Après administration, le naratriptan peut être associé à des symptômes transitoires, dont des douleurs thoraciques et une sensation d'oppression, qui peuvent être intenses et englober la gorge (voir rubrique 4.8). Lorsque ces symptômes évoquent une cardiopathie ischémique, l'administration du naratriptan doit être interrompue et des investigations appropriées seront réalisées (voir rubrique 4.8).

Le naratriptan contient un dérivé sulfonamide, il y a donc un risque théorique de réaction d'hypersensibilité chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux sulfamidés.

La dose recommandée de naratriptan ne doit pas être dépassée.

Un syndrome sérotoninergique (avec altération de l'état mental, instabilité autonome et troubles neuromusculaires) a été rapporté après traitement simultané par un triptan et un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Lorsqu'un traitement concomitant par naratriptan et un ISRS ou un IRSN se justifie cliniquement, il est recommandé de surveiller de façon appropriée le patient, en particulier lors de l'instauration du traitement, des augmentations de la dose ou en cas d'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (voir rubrique 4.5).

Des effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment au cours de l'utilisation concomitante d'un triptan et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum).

La prise prolongée de tout analgésique contre les céphalées peut aggraver celles-ci. En cas de céphalées liées à l'abus d'analgésiques, ou en cas de suspicion de celles-ci, il convient de consulter un médecin et d'arrêter le traitement. Le diagnostic de céphalées liées à l'abus d'analgésiques doit être envisagé chez les patients qui présentent des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou en raison de) la prise régulière de médicaments contre les céphalées.

Ce médicament contient du lactose anhydre. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Naramig contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

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

Les études cliniques n'ont pas révélé d'interaction avec l'alcool ou les aliments.

Le naratriptan n'a pas inhibé *in vitro* les monoamines oxydases. Dès lors, aucune étude *in vivo* sur l'interaction avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase n'a été effectuée.

Des études *in vitro* ont permis de conclure qu'une large variété d'isoenzymes du cytochrome P_{450} sont impliquées dans le métabolisme limité du naratriptan. Des interactions médicamenteuses significatives au niveau métabolique, impliquant les enzymes spécifiques du cytochrome P_{450} sont donc improbables (voir rubrique 5.2).

Lors des études cliniques, on n'a pas démontré d'interactions avec les bêtabloquants, les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Les contraceptifs oraux diminuent de 30 % la clairance totale du naratriptan, et le tabagisme augmente la clairance totale de 30 %. Cependant, aucun ajustement posologique n'est requis.

Comme 60 % du naratriptan sont excrétés par voie rénale via une sécrétion rénale active, représentant environ 30 % de la clairance totale, des interactions sont possibles avec d'autres médicaments également éliminés par voie rénale. Néanmoins, compte tenu du profil de sécurité du naratriptan, l'inhibition de la sécrétion de naratriptan est probablement de faible importance, alors que la possibilité pour le naratriptan d'inhiber d'autres médicaments sécrétés activement doit être prise en compte.

Il y a peu de données relatives aux interactions avec l'ergotamine, les préparations à base d'ergotamine, la dihydroergotamine ou le sumatriptan. Le risque accru de vasospasme coronarien est théoriquement possible lors de l'administration concomitante de ces substances avec des agonistes des récepteurs $5HT_1$ (voir rubrique 4.3).

Au moins 24 heures doivent s'écouler après l'utilisation de naratriptan avant qu'une préparation à base d'ergotamine ou un autre triptan/agoniste des récepteurs 5-HT_1 ne soit administrée. Inversement, un délai de 24 heures doit s'écouler après la prise d'une préparation renfermant de l'ergotamine avant que du naratriptan ne soit administré.

Des cas de patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (avec altération de l'état mental, instabilité autonome et troubles neuromusculaires) ont été décrits après la prise d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et de triptans (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études expérimentales menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes directs. Toutefois, des retards dans l'ossification du fœtus et d'éventuels effets sur la viabilité de l'embryon ont été observés chez le lapin.

Les données de pharmacovigilance provenant de registres de grossesses prospectifs ont documenté les issues de grossesses chez moins de 60 femmes exposées au naratriptan. Au vu de la taille réduite de l'échantillon, il n'est pas possible de tirer de conclusion définitive quant au risque d'anomalies congénitales après une exposition au naratriptan.

L'administration de naratriptan ne doit être envisagée que si les bénéfices escomptés pour la mère sont supérieurs à tout risque éventuel pour le fœtus.

Allaitement

Le naratriptan et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait chez les rates qui allaitent. Des effets transitoires sur le développement pré- et post-natal des nouveau-nés chez le rat ont été uniquement observés pour une exposition maternelle largement supérieure à l'exposition maximale chez la femme. Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer le taux de naratriptan excrété dans le lait des femmes qui allaitent. On recommande que l'exposition des enfants soit minimisée en évitant tout allaitement pendant les 24 heures qui suivent le traitement.

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

Aucune étude portant sur les effets de ce médicament sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée.
Un assoupissement peut survenir en conséquence de la migraine ou du traitement par naratriptan. La prudence est recommandée lorsque des actes techniques doivent être réalisés, par exemple conduire des véhicules ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Certains symptômes, rapportés comme effets secondaires, peuvent être liés à la crise migraineuse.

Les effets indésirables sont classés par rubriques de fréquence à l'aide de la convention suivante ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100); rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000); très rare (< 1/10.000).

Affections du système immunitaire
Rare Anaphylaxie.

Affections du système nerveux
Fréquent Sensations de fourmillement, étourdissement, assoupissement.
Rare Somnolence.

Affections oculaires
Peu fréquent Troubles de la vue.

Affections cardiaques
Peu fréquent Bradycardie, tachycardie, palpitations.
Très Rare Vasospasme coronarien, angor, infarctus du myocarde
Affections vasculaires
Très rare Ischémie vasculaire périphérique.

Affections gastro-intestinales
Fréquent Nausées, vomissements.
Rare Colite ischémique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Rare Rash, urticaire, prurit, œdème facial.

Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration
Fréquent Sensations de chaleur, malaise/fatigue.
Peu fréquent Douleur, sensations de lourdeur, de pression ou d'oppression. Ces symptômes sont habituellement passagers. Ils peuvent être intenses et affecter toute partie du corps, y compris la poitrine et la gorge.
Investigations
Peu fréquent Augmentation de la tension artérielle systolique (environ 5 mm Hg) et diastolique (environ 3 mm Hg) dans les 12 heures qui suivent l'administration.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'administration d'une dose élevée de 25 mg de naratriptan chez un sujet sain de sexe masculin a induit une augmentation de la tension artérielle allant jusqu'à 71 mmHg, ainsi que des effets secondaires, notamment une sensation d'ébriété, une tension dans le cou, de la fatigue et une perte de coordination. La tension artérielle est revenue à sa valeur initiale 8 heures après l'administration de la dose, sans autre intervention pharmacologique.

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

Traitement
En cas de surdosage au naratriptan, le patient doit être gardé sous surveillance pendant au moins 24 heures et on lui administrera le traitement standard de soutien qui s'impose.

5. PROPRIÉTES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_1 , code ATC : N02CC02.

Mécanisme d'action

On a démontré que le naratriptan est un agoniste sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine$_1$ (5-HT_1), récepteurs qui médient la contraction vasculaire. Le naratriptan a une haute affinité pour les récepteurs humains 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} clonés ; on pense que le récepteur 5-HT_{1B} correspond au récepteur 5-HT_1 vasculaire qui médie la contraction des vaisseaux sanguins intracrâniens. Le naratriptan n'a que peu ou pas d'effet sur les autres sous-types de récepteurs 5-HT (5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4 et 5-HT_7).

Chez les animaux, le naratriptan provoque une constriction de la circulation artérielle carotidienne. En outre, des données expérimentales suggèrent que le naratriptan inhibe l'activité du nerf trijumeau. Ces deux effets peuvent contribuer à l'activité antimigraineuse du naratriptan chez l'homme.

Efficacité clinique

Lors des études cliniques, l'efficacité débute à partir d'une heure et le pic d'efficacité est atteint dans les 4 heures. L'efficacité initiale du naratriptan 2,5 mg était légèrement inférieure à celle du sumatriptan 100 mg. Toutefois, l'efficacité sur une période de 24 heures était similaire pour les 2 produits et l'incidence des effets secondaires lors des études cliniques était légèrement plus basse après le naratriptan 2,5 mg qu'après le sumatriptan 100 mg. Aucune étude comparant le naratriptan 2,5 mg au sumatriptan 50 mg n'a été réalisée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le naratriptan est absorbé, avec des concentrations plasmatiques maximales observées après 2 ou 3 heures.
Après administration d'un comprimé à 2,5 mg de naratriptan, la concentration maximale C_{max} est approximativement de 8,3 ng/ml (intervalle de confiance à 95 % : 6,5 à 10,5 ng/ml) chez les femmes et de 5,4 ng/ml (intervalle de confiance à 95 % : 4,7 à 6,1 ng/ml) chez les hommes.

La biodisponibilité orale est de 74 % chez les femmes et 63 % chez les hommes, sans toutefois qu'il n'y ait de différence au niveau de l'efficacité et de la tolérance lors de l'utilisation clinique. Une adaptation posologique selon le sexe n'est donc pas nécessaire.

Distribution

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

Biotransformation

La clairance moyenne après administration intraveineuse est de 470 ml/min. chez les hommes et de 380 ml/min. chez les femmes. La clairance rénale est similaire chez les hommes et les femmes, 220 ml/minute, et elle est supérieure au débit de filtration glomérulaire, ce qui suggère que le naratriptan est activement sécrété dans les tubules rénaux. Le naratriptan est principalement excrété dans les urines avec 50 % de la dose retrouvés sous forme inchangée et 30 % sous forme de métabolites inactifs. *In vitro*, le naratriptan est métabolisé par une large gamme d'isoenzymes du cytochrome P_{450}. Par conséquent, on ne s'attend pas à observer d'interactions médicamenteuses significatives avec le naratriptan (voir rubrique 4.5). Le naratriptan n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P_{450}. On ignore si le naratriptan a un quelconque potentiel d'induction sur les isoenzymes chez l'homme ; toutefois, il n'a pas été montré qu'il produit des modifications significatives de l'expression des isoformes hépatiques du cytochrome P_{450} chez le rat.

Elimination

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

Populations particulières

Personnes âgées
Chez des sujets âgés sains (n=12), la clairance a été diminuée de 26 % et l'AUC a été augmentée de 30 % par rapport à celles observées dans la même étude chez des sujets jeunes sains (n=12) - (voir rubrique 4.2).

Sexe
L'AUC et la Cmax du naratriptan sont approximativement 35 % plus basses chez les hommes que chez les femmes, ce qui peut être dû à l'utilisation concomitante de contraceptifs oraux, sans qu'il n'y ait toutefois de différence au niveau de l'efficacité et de tolérance lors de l'utilisation clinique. Une adaptation posologie en fonction du sexe n'est donc pas nécessaire (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
L'excrétion rénale est la voie principale d'élimination du naratriptan. De ce fait, l'exposition au naratriptan peut être augmentée chez les patients atteints de maladie rénale. Lors d'une étude chez des hommes et des femmes atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine comprise entre 18 et 115ml/min. ; n=15) appariés pour le sexe, l'âge et le poids avec des sujets sains (n=8), les patients insuffisants rénaux ont montré approximativement 80 % d'augmentation de $t_{1/2}$ et environ 50 % de diminution de la clairance (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
Le foie joue un rôle moins important dans la clairance du naratriptan administré par voie orale. Lors d'une étude chez des hommes et des femmes atteints d'insuffisance hépatique (grade A ou B dans la classification de Child-Pugh ; n=8) appariés pour le sexe, l'âge et le poids avec des sujets sains, les patients insuffisants hépatiques ont montré approximativement 40 % d'augmentation de $t_{1/2}$ et environ 30 % de diminution de la clairance (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études de toxicité à doses uniques et répétées, des effets précliniques n'ont été observés qu'à des doses excédant largement la dose maximale d'application chez l'homme.

Les tests standards de génotoxicité n'ont pas démontré de potentiel génotoxique pour le naratriptan.

Lors d'études de carcinogénicité chez la souris et le rat, aucune tumeur significative sur le plan clinique n'a été observée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline
Lactose anhydre
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine
Oxyde de fer jaune (E172)
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en aluminium avec sécurité enfant, recouverte de PVC et d'une couche de papier/aluminium/méthacrylate de polybutyle/PVC.
Plaquettes de 2, 4, 6 ou 12 comprimés de Naramig.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE185053; LU: 2009020196 - NN 0238737 (2 comprimés), 0238741 (4 comprimés), 0238754 (6 comprimés), 0250115 (12 comprimés)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18/08/1997
Date de dernier renouvellement : 10/03/2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2023