

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Naratriptan Sandoz 2,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de naratriptan (sous la forme de chlorhydrate de naratriptan).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 61 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rond, de couleur verte et à bord biseauté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement aigu de la phase de céphalée de la crise de migraine, avec ou sans aura.

4.2 Posologie et mode d'administration

Naratriptan Sandoz doit être pris dès que possible après le début d'une céphalée de type migraine, mais reste efficace s'il est pris plus tard.

Naratriptan Sandoz ne doit pas être utilisé à titre prophylactique.

Posologie

Adultes (18 à 65 ans)

La dose recommandée de Naratriptan Sandoz est d'un seul comprimé pelliculé à 2,5 mg.

Si les symptômes de migraine reprennent après une première réponse, on peut prendre une deuxième dose à condition de respecter un intervalle minimal de quatre heures entre les deux prises. La dose totale ne doit pas dépasser deux comprimés pelliculés à 2,5 mg par période de 24 heures.

Si un patient ne répond à la première dose de Naratriptan Sandoz, il ne doit pas prendre une deuxième dose pour le même accès, car aucun avantage n'a été démontré. Naratriptan Sandoz pourra être utilisé pour l'accès de migraine suivant.

Population pédiatrique

Adolescents (12 à 17 ans) :

Un essai clinique mené sur des adolescents a révélé un effet placebo très puissant. L'efficacité du naratriptan dans cette population n'a pas été démontrée, et son utilisation ne peut pas être recommandée.

Enfants (de moins de 12 ans) :

L'utilisation de naratriptan n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans, étant donné l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

Comme la sécurité et l'efficacité du naratriptan n'ont pas été évaluées chez des individus de plus de 65 ans, son utilisation dans ce groupe d'âge ne peut pas être recommandée.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Mode d'administration

Voie orale.

Naratriptan Sandoz doit être avalé entier 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.

Maladie vasculaire périphérique.

Antécédent d'infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique, angor de Prinzmetal/spasmes coronaires, présence de symptômes ou de signes compatibles avec l'existence d'une cardiopathie ischémique.

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

Hypertension modérée ou sévère, hypertension légère non maîtrisée.

Haut degré d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) ou hépatique (grade C de Child-Pugh).

Administration concomitante d'ergotamine ou d'un de ses dérivés (y compris le méthysergide) ou d'un quelconque triptan ou agoniste des récepteurs 5-hydroxytryptamine₁ (5-HT₁) 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 certain.

Son utilisation n'est pas indiquée pour la prise en charge des migraines hémiplégiques, basilaires ou ophtalmoplégiques.

Comme c'est le cas avec les autres traitements aigus de la migraine, il faut soigneusement exclure la présence d'une autre affection neurologique potentiellement grave avant de traiter des céphalées chez

des patients dont on n'a pas démontré qu'ils souffraient de vraies migraines ou chez des migraineux qui présenteraient des symptômes atypiques. Il faut souligner que les migraineux peuvent être exposés au risque de survenue de certains accidents cérébrovasculaires (p. ex. AVC ou AIT).

La sécurité et l'efficacité de l'administration du naratriptan au cours de la phase d'aura précédant la céphalée migraineuse doivent encore être établies.

Comme c'est le cas avec les autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, le naratriptan ne doit pas être administré aux patients qui comptent des facteurs de risque de cardiopathie ischémique, y compris les gros fumeurs ou les utilisateurs d'un traitement de substitution de la nicotine, sans procéder au préalable à une évaluation cardiovasculaire (voir rubrique 4.3). Il convient d'être particulièrement prudent si ces personnes sont des femmes ménopausées ou des hommes de plus de 40 ans. Il est toutefois possible que cette évaluation n'identifie pas tous les patients porteurs d'une maladie cardiaque, et, dans de très rares cas, de graves accidents cardiaques sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente, à l'occasion de l'administration d'un agoniste 5-HT₁.

L'administration de naratriptan peut s'accompagner de symptômes transitoires, notamment une douleur et une oppression thoraciques qui peuvent être intenses et irradier dans la gorge (voir rubrique 4.8). Si l'on pense que ces symptômes sont ceux d'une cardiopathie ischémique, il ne faut plus administrer de nouvelles doses de naratriptan, et il convient de procéder à une évaluation soigneuse de la situation (voir rubrique 4.8).

Naratriptan contient un composant de type sulfamide. Par conséquent, on ne peut exclure un risque théorique de survenue d'une réaction d'hypersensibilité chez les patients hypersensibles aux sulfamides.

La dose recommandée de naratriptan ne doit pas être dépassée.

Un syndrome sérotoninergique (comprenant une altération de l'état mental, une dysautonomie et des anomalies neuromusculaires) a parfois été signalé lors d'un traitement concomitant par un triptan et soit un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRI), soit un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Si de telles associations se justifient cliniquement, il est recommandé d'observer soigneusement le patient, en particulier lors de l'instauration du traitement ou en cas d'augmentation posologique ou encore en cas d'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (voir rubrique 4.5).

Les effets indésirables peuvent être plus fréquents en cas d'utilisation concomitante d'un triptan et de préparations phytothérapeutiques à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*).

L'utilisation prolongée d'un quelconque type d'antalgique contre des céphalées peut les aggraver. Si une telle situation est avérée ou suspectée, il faut demander conseil à un médecin et arrêter le traitement.

Le diagnostic d'abus de médicaments contre les céphalées doit être soupçonné chez les patients dont les douleurs sont fréquentes ou quotidiennes malgré une consommation régulière de tels médicaments (ou à cause d'elle).

Naratriptan Sandoz contient du lactose et du sodium.

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.

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

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

Les études cliniques n'ont révélé aucune interaction avec l'alcool ou la nourriture.

Le naratriptan n'inhibait pas les enzymes de type monoamine-oxydases *in vitro*. Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a dès lors porté sur ces enzymes.

Les études *in vitro* ont abouti à la conclusion qu'une large gamme d'isoenzymes du cytochrome P450 interviennent dans le faible métabolisme du naratriptan. Il ne faut donc pas s'attendre à observer d'interaction médicamenteuse métabolique significative liée à des enzymes précises du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2).

Les études cliniques n'ont pas montré de signes d'interaction avec les bêtabloquants, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRI).

Les contraceptifs oraux diminuent la clairance totale du naratriptan de 30 %, tandis que la consommation de tabac l'augmente du même pourcentage. Aucun ajustement posologique ne s'impose toutefois.

Comme 60 % de la quantité de naratriptan sont excrétés par voie rénale par un mécanisme actif de sécrétion représentant environ 30 % de la clairance totale, il se pourrait que des interactions se produisent avec d'autres substances actives également sécrétés par le rein. Toutefois, étant donné le profil de sécurité du naratriptan, une inhibition de sa sécrétion est probablement sans grande importance ; inversement, le risque de le voir inhiber la sécrétion active d'autres substances actives doit être pris en considération.

On ne dispose que de peu de données sur les interactions avec l'ergotamine et les préparations qui en contiennent, la dihydroergotamine (DHE) et le sumatriptan. Une élévation du risque de spasme des artères coronaires est théoriquement possible en cas de coadministration de ces produits avec des agonistes des récepteurs 5-HT₁ (voir rubrique 4.3). Il convient de laisser s'écouler au moins 24 heures entre l'administration de naratriptan et celle d'une préparation à base d'ergotamine ou d'un quelconque triptan/agoniste des récepteurs 5-HT₁. Inversement, il faut également attendre au minimum 24 heures avant d'administrer du naratriptan après la prise d'un produit contenant de l'ergotamine.

Selon certains rapports, des patients ont présenté des symptômes compatibles avec le diagnostic de syndrome sérotoninergique (y compris une altération de l'état mental, une dysautonomie et des anomalies neuromusculaires) après l'utilisation concomitante d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRI) ou d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) avec un triptan (voir rubrique 4.4).

4.6 Fécondité , grossesse et allaitement

Grossesse

Les études expérimentales effectuées sur l'animal n'indiquent pas d'effets tératogènes directs. Des retards d'ossification du fœtus et un risque d'effets sur la viabilité de l'embryon ont toutefois été observés chez le lapin.

Les données post-commercialisation des registres prospectifs de grossesse ont documenté les résultats de la grossesse chez moins de 60 femmes exposées au naratriptan. En raison de la petite taille de cet échantillon, aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant au risque d'anomalies congénitales suite à l'exposition au naratriptan.

L'administration de naratriptan ne doit donc être envisagée que si les avantages attendus pour la mère l'emportent sur le risque que le fœtus pourrait courir.

Allaitement

Le naratriptan et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates. Des effets transitoires sur le développement pré- et post-natal des rats n'étaient toutefois observés qu'à des niveaux d'exposition maternelle largement supérieurs à l'exposition humaine maximale.

Aucune étude n'a été menée pour déterminer le coefficient de passage du naratriptan dans le lait maternel des femmes allaitantes. Il est recommandé de réduire autant que possible l'exposition du nourrisson en évitant d'allaiter pendant les 24 heures qui suivent le traitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Étant donné le risque de somnolence ou d'autres symptômes dus à la migraine ou à son traitement par le naratriptan, la prudence est recommandée en cas d'exécution de tâches exigeant de l'habileté (p. ex. conduite de véhicule ou utilisation de machines).

4.8 Effets indésirables

Certains symptômes qualifiés d'événements indésirables peuvent faire partie de la crise de migraine.

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence selon la convention suivante :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$

Très rare : $< 1/10\ 000$,

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système immunitaire

Rare : Anaphylaxie

Affections du système nerveux

Fréquent : Sensations de picotements, étourdissement, somnolence

Rare : Somnolence

Affections oculaires

Peu fréquent : Trouble visuel

Affections cardiaques

Peu fréquent : Bradycardie, tachycardie, palpitations

Très rare : Spasme des artères coronaires, 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 : Éruption cutanée, urticaire, prurit, œdème du visage

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Sensations de chaleur, malaise/fatigue

Peu fréquent : Douleur, sensations de lourdeur ou d'oppression. Ces symptômes sont habituellement transitoires, mais peuvent être intenses et affecter n'importe quelle partie du corps, y compris le thorax et la gorge.

Investigations

Peu fréquent : Élévation de la tension artérielle d'environ 5 mmHg (systolique) et 3 mmHg (diastolique) pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 heures après 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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte postale 97

B-1000 Bruxelles

Madou

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

L'administration d'une forte dose de 25 mg de naratriptan à un sujet masculin en bonne santé a augmenté sa tension artérielle de 71 mmHg et entraîné des effets indésirables comprenant une sensation de tête vide, une tension de la nuque, une fatigue et une perte de coordination. La tension artérielle est revenue à son niveau de départ 8 heures après l'administration sans autre intervention pharmacologique.

On ignore l'effet de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations plasmatiques du naratriptan.

Traitement

En cas de surdosage en naratriptan, le patient doit être gardé sous surveillance pendant au moins 24 heures, et un traitement de soutien standard doit lui être appliqué, si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, agonistes sélectifs de la sérotonine (5-HT₁), code ATC : N02CC02.

Mécanisme d'action

Le naratriptan s'est montré un agoniste sélectif des récepteurs 5-hydroxytryptamine₁ (5-HT₁) impliqués dans la vasoconstriction. Il présente une grande affinité pour les récepteurs humains clonés 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}; il semble que le récepteur humain 5-HT_{1B} corresponde au récepteur vasculaire 5-HT₁, responsable de la contraction des vaisseaux sanguins intracrâniens. Le naratriptan n'exerce que peu ou pas d'effet sur les autres sous-types de récepteurs 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ et 5-HT₇).

Chez l'animal, le naratriptan provoque une vasoconstriction de la circulation artérielle carotidienne. En outre, selon des études expérimentales menées sur des animaux, le naratriptan inhiberait l'activité du nerf trijumeau. Il est possible que ces deux effets contribuent à l'action antimigraleuse du naratriptan chez l'homme.

Efficacité et sécurité cliniques

Selon les études cliniques, l'efficacité débute une heure après l'administration pour atteindre son maximum en 4 heures. L'efficacité initiale du naratriptan 2,5 mg s'est révélée légèrement inférieure à celle du sumatriptan 100 mg.

En revanche, l'efficacité sur 24 heures était similaire pour les deux substances actives, et l'incidence des effets indésirables dans les études cliniques était un peu plus faible après la prise de naratriptan 2,5 mg qu'après celle de sumatriptan 100 mg. Aucune étude n'a comparé le naratriptan 2,5 mg au sumatriptan 50 mg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après son administration orale, le naratriptan atteint ses concentrations plasmatiques maximales en 2 à 3 heures. Après l'administration d'un comprimé à 2,5 mg de naratriptan, la C_{max} avoisine les 8,3 ng/ml (IC 95 % : 6,5 à 10,5 ng/ml) chez la femme contre 5,4 ng/ml (IC 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 tolérabilité dans les conditions d'utilisation clinique. Aucun ajustement de la dose ne s'impose donc en fonction du sexe.

Distribution

Le naratriptan se distribue dans un volume de 170 litres. Sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (29 %).

Biotransformation

Sa clairance moyenne après une administration intraveineuse était de 470 ml/min chez l'homme contre 380 ml/min chez la femme. La clairance rénale est similaire dans les deux sexes (220 ml/minute) et est supérieure au débit de filtration glomérulaire, ce qui laisse penser que le naratriptan est activement sécrété dans les tubules rénaux.

Le naratriptan est principalement excrété dans l'urine ; 50 % de la dose s'y retrouve sous forme inchangée et 30 % sous la forme de métabolites inactifs. *In vitro*, le naratriptan est métabolisé par une large gamme d'isoenzymes du cytochrome P450. Il ne faut donc pas s'attendre à observer d'importantes interactions médicamenteuses d'origine métabolique (voir rubrique 4.5).

Le naratriptan n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450. On ignore s'il exerce un effet inducteur sur les isoenzymes humains, mais il ne modifie pas l'expression des isoformes hépatiques du cytochrome P450 du rat de façon significative.

Élimination

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

Populations particulières de patients

Personnes âgées

Chez des sujets âgés en bonne santé (n = 12), la clairance diminuait de 26 % et l'ASC augmentait de 30 % par comparaison avec des sujets jeunes en bonne santé (n = 12) au sein d'une même étude (voir rubrique 4.2).

Sexe

L'ASC et la C_{max} du naratriptan étaient environ 35 % plus faibles chez les hommes que chez les femmes, peut-être sous l'effet de l'utilisation concomitante de contraceptifs oraux mais sans qu'on n'ait remarqué de différence sur les plans de l'efficacité et de la tolérabilité en mode d'utilisation clinique. Aucun ajustement de la dose ne s'impose donc en fonction du sexe (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

L'excrétion rénale constitue la principale voie d'élimination du naratriptan. Il en résulte que l'exposition au naratriptan peut augmenter chez les patients porteurs d'une maladie rénale. Dans une étude menée sur des patients insuffisants rénaux des deux sexes (clairance de la créatinine comprise entre 18 et 115 ml/min; n = 15), appariés en fonction du sexe, de l'âge et du poids avec des sujets en bonne santé (n=8), les insuffisants rénaux présentaient une élévation du $t_{1/2}$ d'environ 80 % et une réduction de la clairance de quelque 50 % (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Le foie joue un moindre rôle dans la clairance du naratriptan administré par voie orale. Dans une étude menée sur des patients insuffisants hépatiques des deux sexes (grade A ou B de Child-Pugh ; n = 8), appariés en fonction du sexe, de l'âge et du poids avec des sujets en bonne santé traités par du naratriptan oral, les insuffisants hépatiques présentaient une élévation du $t_{1/2}$ d'environ 40 % et une réduction de la clairance de quelque 30 % (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets précliniques n'ont été observés dans les études de toxicologie en administration unique et répétée qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition humaine maximale. Une batterie standard de tests de génotoxicité n'a révélé aucun pouvoir génotoxique du naratriptan.

Aucune tumeur en relation avec le mode d'utilisation clinique n'a été découverte chez la souris ou le rat lors des études de carcinogénicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline
Lactose anhydre
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé :

Hypromellose (E464)
Lactose monohydraté
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine
Oxyde de fer jaune (E172)
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont emballés en plaquettes thermoformées OPA/Aluminium/PVC//Aluminium et contenus dans une boîte en carton.

Des présentations :

2, 3, 4, 6, 12, 18, 24 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

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

Sandoz N.V., Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE365337

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

Date de première autorisation : 03/2010

Date de dernier renouvellement : 16/05/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2020

Date d'approbation : 07/2020