

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**NOMANESIT 85 mg/500 mg comprimé pelliculé**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 119 mg de succinate de sumatriptan correspondant à 85 mg de sumatriptan et 500 mg de naproxène sodique correspondant à 457 mg de naproxène.

##### Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 60 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé pelliculé bleu, de forme oblongue, d'une longueur, d'une largeur et d'une épaisseur de 19 mm x 10 mm x 7 mm, portant l'inscription « 85/500 » sur une face et sans inscription sur l'autre.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

NOMANESIT est indiqué dans le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte lorsque le traitement avec une monothérapie se révèle insuffisant.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

###### Adultes

NOMANESIT est indiqué dans le traitement des crises de migraine et ne doit pas être utilisé à des fins prophylactiques. La dose recommandée de sumatriptan/naproxène ne doit pas être dépassée.

Il est conseillé d'administrer l'association sumatriptan/naproxène le plus tôt possible après le début de la crise de migraine, mais il est efficace lorsqu'il est administré à n'importe quel stade de la phase céphalalgique.

La dose recommandée chez l'adulte est d'un comprimé de sumatriptan/naproxène de 85 mg/500 mg.

Si le patient n'est pas soulagé après la prise du premier comprimé de sumatriptan/naproxène, un second comprimé ne doit pas être pris au cours de la même crise.

Si le patient a été soulagé après la prise du premier comprimé mais que les symptômes réapparaissent, un second comprimé peut être pris à condition de respecter un intervalle d'au-moins deux heures entre les deux prises.

La dose maximale recommandée par période de 24 heures est de 2 comprimés, pris à au moins 2 heures d'intervalle.

La tolérance du traitement de plus de 5 crises de migraines en moyenne sur une période de 30 jours n'a pas été établie.

###### Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de l'association sumatriptan/naproxène chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### Sujets âgés (de plus de 65 ans)

L'association sumatriptan/naproxène n'a pas été étudiée chez les patients gériatriques et son utilisation dans cette population n'est pas recommandée. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution des fonctions hépatiques et rénales liée à l'âge.

#### Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'association sumatriptan/naproxène n'a pas été étudiée. L'association sumatriptan/naproxène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child Pugh B et C) (voir rubrique 4.3). L'association sumatriptan/naproxène n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A). S'il est nécessaire d'utiliser l'association sumatriptan/naproxène chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, un seul comprimé doit être pris sur une période de 24 heures et le patient doit être surveillé pendant le traitement.

#### Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'association sumatriptan/naproxène n'a pas été étudiée. L'association sumatriptan/naproxène est contre-indiquée chez les patients dont le DFG est inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (voir rubrique 4.3). Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, un seul comprimé doit être pris au cours d'une période de 24 heures et la fonction rénale doit être surveillée pendant le traitement.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

Les comprimés de NOMANESIT doivent être avalés entiers avec de l'eau. Les comprimés ne doivent pas être fractionnés, écrasés ou mâchés, car cela peut affecter le taux optimal d'absorption du médicament.

Les comprimés de NOMANESIT peuvent être administrés avec ou sans nourriture.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients énumérés à la rubrique 6.1

L'association sumatriptan/naproxène est contre-indiquée chez les patients :

- ayant une insuffisance cardiaque, des antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, de spasme coronarien (angine de poitrine), de maladie vasculaire périphérique ou de symptômes ou signes compatibles avec une cardiopathie ischémique ;
- ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'accident ischémique transitoire (AIT), car ces patients présentent un risque d'accident vasculaire cérébral plus élevé ;
- ayant des réactions d'hypersensibilité (par exemple polypes nasaux, asthme, rhinite, œdème de Quincke ou urticaire) en réponse à l'ibuprofène, à l'aspirine ou à d'autres anti-inflammatoires/analgésiques non stéroïdiens (AINS), qui se sont déjà manifestées. Ces réactions peuvent être fatales. Des réactions anaphylactiques graves au naproxène ont été rapportées chez ces patients ;
- ayant des antécédents d'hémorragie ou de perforation du tractus gastro-intestinal supérieur liés à un traitement antérieur par AINS ;
- ayant un ulcère gastroduodénal aigu actif ou souffrant d'hémorragie gastro-intestinale ou épisodes antérieurs récurrents (au moins deux épisodes distincts d'ulcération ou d'hémorragie avérée) ;
- ayant une hypertension modérée et sévère et hypertension légère non contrôlée ;
- souffrants d'une insuffisance rénale grave (DFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ;
- souffrant d'une insuffisance hépatique modérée et sévère ;

L'association sumatriptan/naproxène ne doit pas être utilisée :

en association avec l'ergotamine ou des dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) ou tout autre triptan/agoniste sélectif des récepteurs 5-hydroxytryptamine<sub>1</sub> (5-HT<sub>1</sub>)

en association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) réversibles (par exemple moclobémide) ou irréversibles (par exemple sélégiline) (voir rubrique 4.5).  
dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par IMAO (voir rubrique 4.5).  
pendant le dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'association sumatriptan/naproxène ne doit être utilisée qu'en cas de diagnostic certain de migraine.

L'association sumatriptan/naproxène n'est pas indiquée dans le traitement des migraines hémiplésiques, basilaires ou ophtalmoplégiques.

Avant d'administrer de l'association sumatriptan/naproxène, il faut veiller à exclure les pathologies neurologiques potentiellement graves (par exemple accident vasculaire cérébral, AIT), si le patient présente des symptômes atypiques ou s'il n'a pas reçu un diagnostic approprié pour la prise de sumatriptan.

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.2 et risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous). Les patients traités à long terme avec des AINS doivent faire l'objet d'une surveillance médicale régulière afin de détecter les effets indésirables. Selon l'International Headache Society (IHS), la prise régulière de médicaments contre la migraine aiguë ou symptomatique pendant plus de 9 jours par mois et plus de 3 mois peut prédisposer à la céphalée par surconsommation de médicaments (CSM). Elle disparaît généralement, mais pas invariablement, après l'arrêt de la surconsommation.

##### Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires

###### *Sumatriptan*

Le sumatriptan, un composant de NOMANESIT, peut provoquer un vasospasme coronarien. L'association sumatriptan/naproxène est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension non contrôlée, une maladie coronarienne ischémique, des arythmies cardiaques et des antécédents d'infarctus du myocarde (voir rubrique 4.3). L'association sumatriptan/naproxène n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents familiaux ou des prédispositions aux maladies coronariennes.

Le sumatriptan peut être associé à des symptômes transitoires, notamment des douleurs thoraciques et une oppression pouvant être intenses et impliquer la gorge (voir rubrique 4.8). Si la symptomatologie évoque une cardiopathie ischémique, aucune dose supplémentaire de sumatriptan ne doit être administrée et une exploration appropriée doit être effectuée.

Le sumatriptan ne doit pas être administré aux patients présentant des facteurs de risque de cardiopathie ischémique, y compris les gros fumeurs ou les utilisateurs de thérapies de substitution à base de nicotine, sans un bilan cardiovasculaire préalable (voir rubrique 4.3). Les femmes ménopausées et les hommes de plus de 40 ans présentant ces facteurs de risque doivent faire l'objet d'une attention particulière. Cependant, ces bilans ne permettent pas d'identifier tous les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients ne souffrant pas d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Le sumatriptan doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'une hypertension légère contrôlée, car des augmentations transitoires de la pression artérielle et une augmentation de la résistance vasculaire périphérique ont été observées chez une petite proportion de patients (voir rubrique 4.3).

###### *Naproxène*

Le naproxène sodique, un composant de NOMANESIT, est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables (tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou les événements thrombotiques) qui peuvent être fatals. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être plus exposés.

La prise d'AINS, tels que le naproxène sodique, qui est un composant de NOMANESIT, peut favoriser la rétention de sodium proportionnellement à la dose administrée, par le biais d'un mécanisme rénal, ce qui peut entraîner une augmentation de la pression artérielle et/ou une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive.

Les informations provenant d'études cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier à fortes doses et à long terme) peut être associée à un risque légèrement accru de thrombose artérielle (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Des études épidémiologiques suggèrent que le naproxène à faible dose (1 000 mg par jour) peut être associé à un risque plus faible, mais un certain risque ne peut être exclu.

Les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive, de cardiopathie ischémique établie, de maladie artérielle périphérique et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ne doivent être traités par naproxène qu'après un examen approfondi. La même considération doit être faite avant de commencer un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme).

#### Hémorragie gastro-intestinale, ulcération et perforation

##### *Naproxène*

Des hémorragies, ulcérations et perforations gastro-intestinales, parfois fatales, ont été signalées lors de l'utilisation de tous les AINS à tout moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération et de perforation augmente avec des doses plus élevées, la survenue antérieure d'une ulcération, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) et chez les patients âgés. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement combiné avec des produits protecteurs (par exemple le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé chez ces patients ainsi que chez les patients qui ont besoin en même temps de faibles doses d'aspirine ou d'autres médicaments qui augmentent probablement le risque gastro-intestinal (voir rubrique 4.5).

Les patients qui ont déjà eu des problèmes de toxicité gastro-intestinale, en particulier les patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements), notamment au début du traitement. La prudence est de rigueur chez les patients traités simultanément avec des médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou de saignement, tels que les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants comme la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les antiagrégants plaquettaires, comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale survenant chez des patients recevant du naproxène, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.3). Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), car ces affections peuvent s'aggraver (voir rubrique 4.8).

#### Syndrome sérotoninergique

##### *Sumatriptan*

De rares rapports de pharmacovigilance ont décrit des patients présentant un syndrome sérotoninergique (y compris une altération de l'état mental, une instabilité autonome et des anomalies neuromusculaires) à la suite de l'utilisation d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) et de sumatriptan. Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés à la suite d'un traitement concomitant par des triptans et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa). Si un traitement concomitant par le sumatriptan et un ISRS ou un IRSN est cliniquement justifié, une observation appropriée du patient est conseillée (voir rubrique 4.5).

#### Réactions cutanées

##### *Naproxène*

Des réactions cutanées graves, dont certaines fatales, y compris la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8). Les patients semblent présenter le plus grand risque de ces réactions au début du traitement : dans la majorité des cas, la réaction a commencé au cours du premier mois de traitement. Le traitement par naproxène doit être interrompu dès les premiers symptômes d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

#### Réactions hématologiques

##### *Naproxène*

Le naproxène réduit l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Les patients présentant des troubles de la coagulation ou recevant un traitement médicamenteux interférant avec l'hémostase doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en cas d'administration de produits contenant du naproxène (voir rubrique 4.5).

#### Crises d'épilepsie

##### *Sumatriptan*

Le sumatriptan doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie ou d'autres facteurs de risque qui abaissent le seuil des crises d'épilepsie, car des crises d'épilepsie ont été rapportées en association avec le sumatriptan (voir rubrique 4.8).

#### Réactions d'hypersensibilité

##### *Sumatriptan*

Les patients présentant une hypersensibilité connue aux sulfamides peuvent présenter une réaction allergique après l'administration de sumatriptan. Les réactions peuvent aller de l'hypersensibilité cutanée à l'anaphylaxie. Les preuves de sensibilité croisée sont limitées, mais il convient d'être prudent avant d'utiliser le sumatriptan chez ces patients.

##### *Naproxène*

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire chez les personnes sensibles. Des réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes) peuvent se produire chez les patients ayant ou non des antécédents d'hypersensibilité ou ayant été exposés à l'acide acétylsalicylique, à d'autres AINS ou à des produits contenant du naproxène. Ils peuvent également survenir chez des personnes ayant des antécédents d'angio-œdème, de réactivité bronchospastique (par exemple, asthme), de rhinite et de polypes nasaux. Les réactions anaphylactoïdes, comme l'anaphylaxie, peuvent avoir une issue fatale.

#### Effets sur le système rénal

##### *Naproxène*

La déshydratation pendant l'utilisation d'un analgésique anti-inflammatoire (AINS) augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë, de sorte que la déshydratation éventuelle du patient doit être corrigée avant le début du traitement au naproxène. Le traitement au naproxène doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de déshydratation importante. Comme d'autres analgésiques anti-inflammatoires, le traitement à long terme par le naproxène a provoqué une nécrose papillaire rénale et d'autres altérations rénales pathologiques.

L'administration d'un AINS est susceptible d'entraîner une réduction proportionnellement à la dose administrée de la formation de prostaglandines et précipiter une insuffisance rénale. Les patients les plus exposés à cette réaction sont ceux qui souffrent d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement hépatique, ceux qui prennent des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les personnes âgées. La fonction rénale doit également être surveillée chez ces patients (voir également rubrique 4.2).

Des cas d'altération de la fonction rénale, d'insuffisance rénale, de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie, de nécrose papillaire rénale et parfois de syndrome néphrotique associés au naproxène ont été signalés.

## Troubles respiratoires

### *Naproxène*

La prudence s'impose en cas d'administration à des patients souffrant ou ayant des antécédents d'asthme bronchique ou de maladie allergique, car il a été rapporté que les AINS précipitent le bronchospasme chez ces patients.

## Sujets âgés

### *Naproxène*

Les patients âgés et/ou affaiblis présentent une fréquence accrue de réactions indésirables aux AINS, en particulier des hémorragies et des perforations gastro-intestinales qui peuvent être fatales (voir rubrique 4.2). L'utilisation prolongée d'AINS chez ces patients n'est pas recommandée. Lorsqu'un traitement prolongé est nécessaire, les patients doivent être revus régulièrement.

## Patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale

### *Naproxène*

Comme avec d'autres AINS, des élévations d'un ou de plusieurs tests de la fonction hépatique peuvent se produire. Les anomalies hépatiques peuvent être le résultat d'une hypersensibilité plutôt que d'une toxicité directe. Des réactions hépatiques graves, y compris la jaunisse et l'hépatite (certains cas d'hépatite ont été fatals) ont été rapportées avec ce médicament comme avec d'autres AINS. Une réactivité croisée a été signalée.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, le naproxène doit être administré avec une extrême prudence, surtout s'il s'agit d'un traitement à long terme. Il faut également veiller à une diurèse suffisante.

En cas de perfusion rénale réduite, il est recommandé de surveiller la fonction rénale avant et pendant le traitement par naproxène.

### *Sumatriptan*

Le sumatriptan doit être administré avec prudence aux patients présentant des pathologies susceptibles d'affecter de manière significative l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion des médicaments, par exemple une insuffisance hépatique (Child Pugh grade A ou B ; voir rubriques 4.2 et 5.2) ou rénale.

## Combinaison avec d'autres AINS

### *Naproxène*

L'association de produits contenant du naproxène et d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (COX-2), n'est pas recommandée en raison des risques cumulés d'effets indésirables graves liés aux AINS.

## Effets sur les yeux

### *Naproxène*

Dans de rares cas, des anomalies oculaires (voir rubrique 4.8) ont été signalées chez des utilisateurs d'AINS, dont le naproxène, bien qu'un lien de cause à effet n'ait pu être établi. Les patients chez qui des troubles visuels apparaissent pendant le traitement au naproxène doivent subir un examen ophtalmologique.

## Autres avertissements

### *Sumatriptan*

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

### *Naproxène*

Les activités antipyrétiques et anti-inflammatoires du naproxène peuvent réduire la fièvre et l'inflammation, diminuant ainsi leur utilité en tant que signes diagnostiques.

L'utilisation prolongée de n'importe quel type d'analgésique pour les maux de tête peut les aggraver. Si cette situation est constatée ou suspectée, il convient de consulter un médecin et d'interrompre le traitement. Le diagnostic de céphalée par surconsommation de médicaments (CSM) doit être suspecté chez les patients qui souffrent de maux de tête fréquents ou quotidiens malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les maux de tête.

Chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) et de troubles mixtes du tissu conjonctif, il peut y avoir un risque accru de méningite aseptique (voir rubrique 4.8).

Chez quelques patients, un léger œdème périphérique a été signalé.

Aucune rétention hydrosodée n'a été observée dans les études métaboliques, mais il n'est pas exclu que certains patients présentant (vraisemblablement) des fonctions cardiaques anormales courent un risque plus élevé de présenter ce symptôme d'effet secondaire.

Si la peau devient fragile, si des cloques ou d'autres symptômes indiquant une pseudoporphyrie apparaissent, le traitement doit être interrompu et le patient doit être surveillé attentivement.

Dans des cas exceptionnels, la varicelle peut entraîner des complications infectieuses graves au niveau de la peau et des tissus mous. À ce jour, le rôle des AINS dans la potentialisation de ces infections ne peut être exclu. Il est donc recommandé d'éviter de prendre du naproxène en cas de varicelle.

#### *Sujets âgés*

La prudence est recommandée lorsque des doses élevées de naproxène sont administrées à des patients âgés, car il semble que la quantité de naproxène non lié aux protéines augmente chez ces patients.

Les patients âgés présentent plus fréquemment des effets secondaires des AINS, en particulier des hémorragies et des perforations gastro-intestinales, qui peuvent être fatales (voir rubrique 4.2).

#### Excipients

Ce médicament contient 60 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 3 % de l'apport journalier maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec NOMANESIT et d'autres médicaments. Les interactions avec NOMANESIT devraient refléter celles des composants individuels.

#### **Ergotamine et triptan/agoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>**

##### *Sumatriptan*

Des médicaments contenant de l'ergot de seigle ont été signalés comme provoquant des réactions vasospastiques prolongées. Ces effets étant théoriquement additifs, les médicaments contenant de l'ergot de seigle ou de type ergot de seigle (comme la dihydroergotamine ou le méthysergide) sont contre-indiqués dans les 24 heures suivant l'administration de sumatriptan/naproxène (voir rubrique 4.3).

L'administration de sumatriptan/naproxène avec d'autres agonistes 5-HT<sub>1</sub> n'a pas été évaluée chez les patients migraineux. Étant donné qu'un risque accru de vasospasme coronarien est théoriquement possible en cas d'administration concomitante d'agonistes 5-HT<sub>1</sub>, l'utilisation de ces médicaments à moins de 24 heures d'intervalle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### **Inhibiteurs de la monoamine oxydase**

##### *Sumatriptan*

Dans des études menées chez un nombre limité de patients, les inhibiteurs de la MAO réduisent la clairance du succinate de sumatriptan, augmentant ainsi de manière significative l'exposition systémique. Par conséquent, le traitement par sumatriptan/naproxène est contre-indiqué chez les patients recevant des IMAO et dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par IMAO (voir rubrique 4.3).

#### **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine**

### *Sumatriptan*

De rares rapports de pharmacovigilance ont décrit des patients présentant un syndrome sérotoninergique (y compris une altération de l'état mental, une instabilité autonome et des anomalies neuromusculaires) à la suite de l'utilisation d'ISRS et de sumatriptan. Un syndrome sérotoninergique a également été rapporté à la suite d'un traitement concomitant par des triptans et des IRSNa (voir rubrique 4.4).

### *Naproxène*

Il existe un risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) lorsque les ISRS sont associés à des AINS.

### **Anticoagulants**

#### *Naproxène*

Il est considéré comme dangereux de prendre des AINS en association avec des anticoagulants tels que la warfarine ou l'héparine, sauf sous surveillance médicale directe, car les AINS peuvent renforcer les effets des anticoagulants (voir rubrique 4.4).

### **Méthotrexate**

#### *Naproxène*

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de méthotrexate en raison d'une possible augmentation de sa toxicité, car il a été rapporté que le naproxène, entre autres AINS, réduit la sécrétion tubulaire du méthotrexate dans un modèle animal.

### **Glycosides cardiaques**

#### *Naproxène*

Les AINS peuvent augmenter les taux plasmatiques de glycosides cardiaques lorsqu'ils sont administrés conjointement avec des glycosides cardiaques tels que la digoxine. Une surveillance accrue et des ajustements de la posologie des glucosides digitaliques peuvent être nécessaires pendant et après un traitement concomitant par AINS.

### **Lithium**

#### *Sumatriptan*

L'utilisation concomitante de sumatriptan et de lithium peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique.

#### *Naproxène*

Il est conseillé de surveiller les concentrations plasmatiques de lithium lors de l'arrêt ou du commencement de prise d'un AINS, car des concentrations accrues de lithium peuvent se produire.

### **Ciclosporine**

#### *Naproxène*

Comme pour tous les AINS, la prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de ciclosporine en raison du risque accru de néphrotoxicité.

### **Tacrolimus**

#### *Naproxène*

Il existe un risque possible de néphrotoxicité lorsque des AINS sont administrés avec du tacrolimus.

### **Acide acétylsalicylique**

#### *Naproxène*

Les données pharmacodynamiques cliniques suggèrent que l'utilisation concomitante de naproxène pendant plus d'un jour consécutif peut inhiber l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'activité



plaquettaire et que cette inhibition peut persister jusqu'à plusieurs jours après l'arrêt du traitement au naproxène. La pertinence clinique de cette interaction n'est pas connue.

### **Anti-agrégants plaquettaires**

#### *Naproxène*

Il existe un risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) lorsque des antiplaquettaires sont associés à des AINS.

Des études expérimentales ont montré que le clopidogrel augmente la perte de sang gastro-intestinale induite par le naproxène. Il est probable que cela s'applique à tous les AINS.

Les AINS ne doivent pas être associés à la ticlopidine en raison de l'inhibition supplémentaire de la fonction thrombocytaire.

### **Tests de laboratoire**

La capacité de l'association sumatriptan/naproxène à interférer avec les tests de laboratoire cliniques couramment utilisés n'a pas été étudiée.

#### *Sumatriptan*

Le succinate de sumatriptan n'est pas connu pour interférer avec les tests de laboratoire cliniques couramment utilisés.

#### *Naproxène*

Il est suggéré d'interrompre temporairement le traitement au naproxène 48 heures avant d'effectuer des tests de la fonction surrénale, car le naproxène peut interférer de manière artéfactuelle avec certains tests de 17-cétostéroïdes. De même, le naproxène peut interférer avec certains dosages de l'acide-5-hydroxy-indol-acétique urinaire.

Le naproxène peut diminuer l'agrégation plaquettaire et prolonger le temps de saignement. Cet effet doit être pris en compte lors de la détermination des temps de saignement.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

#### *Naproxène*

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet négatif sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Les données d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausses couches, de malformations cardiaques et de laparoschisis après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à environ 1,5 %. Il est admis que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.

À partir de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse, l'utilisation du naproxène peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal du fœtus. Ce phénomène peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés à la suite d'un traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux ayant disparu après l'arrêt du traitement.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire)
- un dysfonctionnement rénal, qui peut évoluer vers une insuffisance rénale en cas d'oligohydroamnios (voir ci-dessus et ci-dessous).

En fin de la grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

un allongement possible du temps de saignement, un effet anti-agrégant, qui peut se produire même à des doses très faibles  
une inhibition de la contraction de l'utérus entraînant un retard ou une prolongation de l'accouchement.

#### *Sumatriptan*

On dispose de données post-commercialisation sur l'utilisation du sumatriptan au cours du premier trimestre de la grossesse chez plus de 1 000 femmes. Bien que les données soient insuffisantes pour tirer des conclusions définitives, elles n'indiquent pas un risque accru de malformations congénitales. L'expérience de l'utilisation du sumatriptan au cours des deuxième et troisième trimestres est limitée.

#### *Sumatriptan/naproxène*

NOMANESIT ne doit pas être utilisé pendant le premier et deuxième trimestre de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Si NOMANESIT est administré chez une femme qui essaie d'être enceinte, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra être aussi faible que possible et la durée du traitement devra être aussi courte que possible. Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition au naproxène pendant plusieurs jours à partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Le traitement par NOMANESIT doit être interrompu en cas d'oligohydramnios ou de constriction du canal artériel.

NOMANESIT est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

#### **Allaitement**

Les deux composants actifs de l'association NOMANESIT, le sumatriptan et naproxène sodique ont été signalés comme étant excrétés dans le lait maternel humain. En raison des effets indésirables potentiels de ces médicaments sur les nouveau-nés, la prise de NOMANESIT chez les femmes qui allaitent doit être évitée. Le lait sécrété dans les 12 heures suivant la prise du traitement doit être jeté.

#### **Fertilité**

L'utilisation du naproxène, comme tout autre médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclooxygénase/prostaglandine, peut nuire à la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes qui tentent de concevoir un enfant. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui font l'objet d'une recherche sur l'infertilité, l'arrêt du naproxène doit être envisagé.

#### **4.7. 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. NOMANESIT peut provoquer une somnolence et des vertiges qui peuvent influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Résumé du profil de sécurité**

Étant donné que NOMANESIT contient à la fois du succinate de sumatriptan et du naproxène sodique, le même schéma d'effets indésirables rapportés pour ces composants individuels peut se produire avec le produit combiné.

Des événements cardiaques graves, dont certains ont été fatals, sont survenus suite à la prise d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, tels que le sumatriptan. Ces événements sont très rares et la plupart ont été rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque prédictifs d'une maladie coronarienne. Les événements rapportés ont inclus un vasospasme coronarien, une ischémie myocardique transitoire, un infarctus du myocarde, une tachycardie ventriculaire et une fibrillation ventriculaire (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquents des AINS, tels que le naproxène, sont d'ordre gastro-intestinal, l'ulcère gastroduodéal, avec ou sans hémorragie, étant le plus grave d'entre eux. Des décès sont survenus, en particulier chez les personnes âgées.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les adultes avec l'association sumatriptan/naproxène dans les essais cliniques (incidence  $\geq 2\%$ ) étaient : vertiges, somnolence, paresthésie, nausées, sécheresse de la bouche, dyspepsie, gêne thoracique. Aucun nouveau résultat en matière de sécurité n'a été identifié au cours du traitement par sumatriptan/naproxène par rapport au profil de sécurité établi pour les substances individuelles.

### Liste des effets indésirables

Les fréquences ont été définies comme suit : 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ; inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

#### *Sumatriptan*

<b>Système organique</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Très rare</b>	<b>Inconnu</b>
<b>Troubles du système immunitaire</b>			Réactions d'hypersensibilité allant de l'hypersensibilité cutanée (telle que l'urticaire) à l'anaphylaxie
<b>Troubles psychiatriques</b>			Anxiété
<b>Troubles du système nerveux</b>	Vertiges, picotements, somnolence, troubles sensoriels, y compris paresthésie et hypoesthésie		Crises*, tremblements, dystonie, nystagmus, scotome
<b>Troubles oculaires</b>			Scintillement, diplopie, baisse de la vision. Perte de la vision, y compris des défauts permanents**
<b>Troubles cardiaques</b>			Bradycardie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, modifications ischémiques transitoires à l'ECG, vasospasme de l'artère coronaire, angine de poitrine, infarctus du myocarde (voir rubriques 4.3 et 4.4)
<b>Troubles vasculaires</b>	Augmentation transitoire de la pression artérielle survenant peu après le traitement. Rougeurs		Hypotension, syndrome de Raynaud
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	Dyspnée		
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Nausées et vomissements***		Colite ischémique, diarrhée, dysphagie
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			Hyperhidrose

<b>Système organique</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Très rare</b>	<b>Inconnu</b>
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	Myalgie		Raideur de la nuque, arthralgie
<b>Troubles généraux et conditions du site de l'administration</b>	Douleur, sensations de chaleur ou de froid, de pression ou d'oppression (ces effets sont généralement transitoires et peuvent être intenses et affecter n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge). Sensations de faiblesse, fatigue (ces deux effets sont généralement d'intensité légère à modérée et transitoire)		Douleur traumatique activée, douleur inflammatoire activée
<b>Investigations</b>		Des perturbations mineures des tests de la fonction hépatique ont été occasionnellement observées	

\*Certains cas ont été observés chez des patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie ou présentant des pathologies concomitantes prédisposant aux crises d'épilepsie. Des cas ont également été rapportés chez des patients qui ne présentaient pas de tels facteurs prédisposants.

\*\*Les troubles visuels peuvent également survenir au cours d'une crise de migraine.

\*\*\*Des symptômes sont apparus chez certains patients, mais on ne sait pas si cela est lié au sumatriptan ou à l'affection sous-jacente.

Naproxène

<b>Système organique</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>	<b>Inconnu</b>
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique</b>					Éosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, anémie hémolytique, anémie aplasique, agranulocytose	
<b>Troubles du système immunitaire</b>				Réactions d'hypersensibilité, réaction anaphylactique, œdème angioneurotique		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			Hyperkaliémie, rétention d'eau			
<b>Troubles psychiatriques</b>			Changements d'humeur, dépression, troubles de la concentration, troubles cognitifs, insomnie, troubles du sommeil			
<b>Troubles du système nerveux</b>		Maux de tête, vertiges, étourdissements	Convulsions		Méningite aseptique, aggravation de la maladie de Parkinson	
<b>Troubles oculaires</b>		Troubles visuels				
<b>Troubles de l'oreille et de l'oreille interne</b>		Acouphènes, troubles de l'audition		Perte auditive		
<b>Troubles cardiaques*)</b>		Aggravation de l'insuffisance cardiaque (œdème, dyspnée)	Palpitations			
<b>Troubles vasculaires*)</b>					Vascularite	

<b>Système organique</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>	<b>Inconnu</b>
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				Œdème pulmonaire, aggravation de l'asthme	Pneumopathie à éosinophiles	
<b>Troubles gastro-intestinaux **)</b>	Douleurs abdominales supérieures, brûlures d'estomac, nausées, constipation	Stomatite, diarrhée, vomissements, dyspepsie,	Ulcères gastro-intestinaux, hémorragies et/ou perforations, hématoméses, melæna, exacerbation de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn		Sialadénite, pancréatite	
<b>Troubles hépatobiliaires</b>			Taux d'enzymes hépatiques élevés, jaunisse	Hépatite toxique		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Prurit, éruptions cutanées, urticaire, augmentation de la transpiration, purpura, ecchymoses		Perte de cheveux, photosensibilité, pseudoporphyrie	Exacerbation du lichen plan, exacerbation de l'érythème noueux, exacerbation du lupus érythémateux disséminé (LED), nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson.	
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>				Myalgie, faiblesse musculaire		
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>					Hématurie, insuffisance rénale, glomérulonéphrite, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique,	

Système organique	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
					nécrose papillaire.	
Troubles de l'appareil reproducteur et mammaires			Troubles menstruels			
Troubles généraux et troubles du site d'administration		Fatigue	Soif			Pyrexie

#### **Description des effets indésirables sélectionnés**

\*) La formation d'œdèmes, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque ont été signalées en association avec un traitement par AINS.

Les informations provenant d'études cliniques ainsi que les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du naproxène, en particulier à fortes doses et à long terme, peut être associée à un risque légèrement accru de thrombose dans les artères (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

\*\*) Tractus gastro-intestinal : les effets indésirables les plus fréquemment observés sont liés au tractus gastro-intestinal. Des ulcères, des perforations et des hémorragies gastro-intestinales peuvent apparaître. Ces effets peuvent parfois mettre la vie en danger, en particulier chez les personnes âgées. Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, brûlures d'estomac, douleurs abdominales, melæna, hématomène, stomatite ulcéreuse et exacerbation de la colite ou de la maladie de Crohn ont été signalés après la prise de naproxène. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

#### **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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

#### **4.9. Surdosage**

## **Symptômes**

### *Symptômes liés à un surdosage de naproxène*

Les symptômes d'un surdosage peuvent être les suivants : nausées, vomissements, douleurs dans la région gastrique, somnolence, vertiges, désorientation, diarrhée, hémorragie gastrique, convulsions (rarement), modifications transitoires des fonctions hépatiques, hypothermie, insuffisance rénale, apnée et acidose métabolique.

### *Symptômes liés à un surdosage de sumatriptan*

Des doses supérieures à 400 mg par voie orale et à 16 mg par voie sous-cutanée n'ont pas été associées à des effets secondaires autres que ceux mentionnés dans la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit.

## **Traitement**

### *Traitement lié au surdosage de naproxène*

Les patients doivent recevoir un traitement symptomatique si nécessaire. Du charbon actif doit être administré au patient dans l'heure qui suit afin d'inhiber l'absorption et d'interrompre la circulation entéro-hépatique.

L'hémodialyse ne diminue pas la concentration plasmatique du naproxène en raison du degré élevé de liaison aux protéines. Cependant, l'hémodialyse peut toujours être appropriée chez un patient souffrant d'insuffisance rénale et ayant pris du naproxène. L'hémodialyse peut accélérer l'élimination du principal métabolite du naproxène, le 6-O-déméthyl-naproxène.

L'administration d'un anti-H2 ou d'un inhibiteur de la pompe à protons doit être envisagée pour prévenir les complications gastro-intestinales. Un bon débit urinaire doit être assuré. Les fonctions rénales et hépatiques doivent être étroitement surveillées. D'autres mesures peuvent être indiquées en fonction de l'état clinique du patient.

### *Traitement lié au surdosage de sumatriptan*

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pendant au moins 10 heures et un traitement de soutien classique doit être appliqué si nécessaire. On ne connaît pas l'effet de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations plasmatiques de sumatriptan.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Préparations antimigraineuses, agonistes sélectifs de la sérotonine (5-HT<sub>1</sub>), Code ATC : N02CC51.**

#### **Mécanisme d'action**

NOMANESIT est une association à dose fixe de succinate de sumatriptan et de naproxène sodique, chacun contribuant vraisemblablement au soulagement de la douleur migraineuse par des mécanismes d'action pharmacologiquement différents.

#### *Sumatriptan*

Il a été démontré que le sumatriptan est un agoniste spécifique et sélectif des récepteurs 1D de la 5-hydroxytryptamine (5HT<sub>1D</sub>), sans effet sur les autres sous-types de récepteurs 5HT (5HT<sub>2</sub>-5HT<sub>7</sub>).

Le récepteur vasculaire 5HT<sub>1D</sub> se trouve principalement dans les vaisseaux sanguins crâniens et agit comme médiateur de la vasoconstriction. Chez l'animal, le sumatriptan rétrécit sélectivement la circulation artérielle carotidienne mais ne modifie pas le flux sanguin cérébral. La circulation artérielle carotidienne alimente en sang les tissus extracrâniens et intracrâniens tels que les méninges, et la dilatation et/ou la formation d'œdème dans ces vaisseaux est considérée comme le mécanisme sous-jacent de la migraine chez l'homme.



En outre, des études animales suggèrent que le sumatriptan inhibe l'activité du nerf trijumeau. Ces deux actions (vasoconstriction crânienne et inhibition de l'activité du nerf trijumeau) peuvent contribuer à l'action antimigraleuse du sumatriptan chez l'homme.

### *Naproxène*

Le naproxène est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doté de propriétés antipyrétiques, comme l'ont démontré les systèmes d'expérimentation animale classiques. Le naproxène conserve son effet anti-inflammatoire même chez les animaux ayant subi une ablation des glandes surrénales, ce qui indique que son action ne passe pas par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de NOMANESIT dans le traitement aigu de la migraine avec ou sans aura chez les adultes a été démontrée dans 2 études pivotales, à dose unique, randomisées, en double-aveugle, multicentriques et en groupes parallèles (Étude 1 et Étude 2), utilisant le placebo ainsi que chaque composant actif individuel (sumatriptan et naproxène) comme traitements de comparaison. Les sujets inclus dans ces 2 études étaient majoritairement de sexe féminin (87 %) et blancs (88 %), avec un âge moyen de 40 ans (tranche d'âge : de 18 à 65 ans). Les sujets ont reçu l'instruction de traiter une migraine de douleur modérée à sévère avec 1 comprimé. Aucun médicament de secours n'était autorisé dans les 2 heures suivant l'administration du comprimé. Les critères d'évaluation co-primaires comprenaient la démonstration de la supériorité de NOMANESIT par rapport au placebo, 2 heures après l'administration, selon les paramètres suivants : soulagement de la douleur (absence de douleur ou douleur légère) ; incidence de la photophobie, de la phonophobie et des nausées ; ainsi que la supériorité de NOMANESIT par rapport aux composants individuels (sumatriptan et naproxène) pour une absence continue de douleur après 24 heures. Les sujets ont évalué la douleur des maux de tête et les symptômes associés de photophobie, de phonophobie, de nausées et de vomissements 2 heures après avoir pris 1 dose du médicament de l'étude. Le soulagement des maux de tête a été défini comme une réduction de l'intensité des céphalées, passant d'une douleur modérée ou sévère à une douleur légère ou inexistante. L'absence continue de douleur a été définie comme une diminution de l'intensité des céphalées, passant d'une douleur modérée ou sévère à une absence de douleur 2 heures après la prise, sans réapparition de douleurs légères, modérées ou sévères et sans recours à un médicament de secours pendant les 24 heures suivant l'administration.

Les résultats des Études 1 et 2 sont résumés dans le Tableau 1. Dans les deux essais, le pourcentage de patients ayant observé un soulagement des céphalées 2 heures après le traitement était significativement plus élevé chez ceux ayant reçu le NOMANESIT 85 mg/500 mg (65 % et 57 %) par rapport à ceux ayant reçu le placebo (28 % et 29 %). De plus, le pourcentage de patients ne souffrant pas de douleurs sans avoir recours à d'autres médicaments jusqu'à 24 heures après l'administration était significativement plus élevé chez ceux ayant reçu une dose unique de NOMANESIT (25 % et 23 %) par rapport à ceux ayant reçu le placebo (8 % et 7 %) ainsi qu'à ceux ayant reçu soit le sumatriptan (16 % et 14 %), soit le naproxène (10 %) individuellement.

Tableau 1. Pourcentage de patients adultes observant un soulagement de la douleur en 2 heures et une absence continue de douleur après la prise du traitement<sup>a</sup>

	NOMANESIT 85 mg/500 mg	Sumatriptan 85 mg	Naproxène sodique 500 mg	Placebo
<b>Soulagement de douleur en 2 heures</b>				
Étude 1	65 % <sup>b</sup> n = 364	55 % n = 361	44 % n = 356	28 % n = 360
Étude 2	57 % <sup>b</sup> n = 362	50 % n = 362	43 % n = 364	29 % n = 382

	NOMANESIT 85 mg/500 mg	Sumatriptan 85 mg	Naproxène sodique 500 mg	Placebo
<b>Absence continue de douleur (2-24 heures)</b>				
Étude 1	25 % <sup>c</sup> n = 364	16 % n = 361	10 % n = 356	8 % n = 360
Étude 2	23 % <sup>c</sup> n = 362	14 % n = 362	10 % n = 364	7 % n = 382

<sup>a</sup> Valeurs P fournies uniquement pour les comparaisons prédéfinies

<sup>b</sup> P < 0,05 par rapport au placebo et au sumatriptan 85 mg

<sup>c</sup> P < 0,01 par rapport au placebo, au sumatriptan 85 mg, et au naproxène sodique

Par rapport au placebo, une diminution de l'incidence des symptômes associés à la migraine, tels que la photophobie, la phonophobie et les nausées 2 heures après l'administration de NOMANESIT a été observée, ainsi qu'une réduction de la probabilité d'utiliser des médicaments de secours au cours des 24 heures suivant la première administration.

NOMANESIT a été plus efficace que le placebo, indépendamment de la présence d'une aura, de la durée des céphalées avant le traitement, du sexe, de l'âge ou du poids du sujet, ou de l'utilisation concomitante de contraceptifs par voie orale ou de médicaments prophylactiques courants contre la migraine (par exemple, les bêta-bloquants, les médicaments antiépileptiques et les antidépresseurs tricycliques).

#### Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec NOMANESIT pour tous les sous-groupes de la population pédiatrique concernant le traitement des migraines. Voir la rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Les essais cliniques comparatifs d'interaction et de biodisponibilité avec l'association de sumatriptan et de naproxène ont démontré que le produit d'association, NOMANESIT, n'avait pas d'effet significatif sur la biodisponibilité totale du sumatriptan et du naproxène par rapport à l'administration des principes actifs en tant que composants uniques. Dans un essai croisé sur 16 sujets, la pharmacocinétique des deux composants administrés sous forme de sumatriptan/naproxène était similaire pendant une crise de migraine et pendant une période sans migraine.

#### *Sumatriptan*

Le succinate de sumatriptan, administré sous forme de NOMANESIT, a une concentration maximale moyenne (C<sub>max</sub>) d'environ 40 ng/ml lorsqu'il est administré pendant la migraine. Le T<sub>max</sub> médian du succinate de sumatriptan, lorsqu'il est administré sous forme de NOMANESIT, était de 1,5 heure (intervalle : 0,5 à 4,0 heures).

Le naproxène n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du sumatriptan après l'administration de NOMANESIT. L'exposition (AUC) au sumatriptan après l'administration de NOMANESIT est proportionnelle à la dose de sumatriptan. La C<sub>max</sub> est 17 % plus élevée que celle du sumatriptan 85 mg administré seul chez des volontaires sains.

La C<sub>max</sub> du sumatriptan est multipliée par 1,6 et l'AUC augmente proportionnellement à la dose après deux doses prises à 2 heures d'intervalle par rapport à une dose unique de NOMANESIT.

La biodisponibilité du succinate de sumatriptan est d'environ 14 %, principalement en raison du métabolisme présystémique (premier passage) et en partie en raison d'une absorption incomplète.

#### *Naproxène*

Après l'administration de NOMANESIT, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de naproxène est retardé et la C<sub>max</sub> est inférieure de 25 % par rapport au naproxène administré seul chez des volontaires sains. Le naproxène sodique, administré sous forme de NOMANESIT, a une C<sub>max</sub> d'env. 50 µg/ml et un T<sub>max</sub> médian de 6 heures (intervalle : 3 à 16 heures) pendant la migraine, soit environ 3 à 5,5 heures plus tard que l'administration d'une dose unique de naproxène selon la documentation. Ceci est probablement dû à un retard de vidange gastrique induit par le sumatriptan.

L'exposition (AUC) du naproxène après l'administration de NOMANESIT est proportionnelle à la dose de naproxène.

La C<sub>max</sub> du naproxène est multipliée par 1,5 et l'AUC par 1,6 après deux doses prises à 2 heures d'intervalle, par rapport à une dose unique de NOMANESIT.

Le naproxène sodique est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal, avec une biodisponibilité in vivo de 95 %.

#### *Administration concomitante avec des aliments*

Les aliments n'ont pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité du succinate de sumatriptan ou du naproxène sodique administré sous NOMANESIT, mais ont légèrement retardé le T<sub>max</sub> du succinate de sumatriptan d'environ 0,6 heure. Ces données indiquent que NOMANESIT peut être administré sans tenir compte de l'alimentation.

### **Distribution**

#### *Sumatriptan*

La liaison du sumatriptan aux protéines plasmatiques est faible (14-21 %) et le volume moyen de distribution est de 170 litres.

#### *Naproxène*

La liaison du naproxène aux protéines à des doses normales est supérieure à 99 %.

### **Biotransformation**

#### *Sumatriptan*

Le sumatriptan est principalement métabolisé par la monoamine oxydase A. Le principal métabolite du sumatriptan, l'analogue de l'acide indole acétique, est principalement excrété dans les urines, où il est présent sous forme d'acide libre et de glucuronide conjugué. Il n'a pas d'activité 5HT1 ou 5HT2 connue. Les métabolites mineurs n'ont pas été identifiés.

#### *Naproxène*

30 % du naproxène est converti dans le foie (isoenzymes CYP450 1A2, 2C8 et 2C9) en 6-O-déméthyl-naproxène, pharmacologiquement inactif. Le naproxène et le 6-O-déméthyl-naproxène sont tous deux métabolisés en leurs métabolites conjugués respectifs, glucuronide ou sulfate.

### **Élimination**

#### *Sumatriptan*

La demi-vie d'élimination du sumatriptan est d'environ 2 heures. La clairance plasmatique totale moyenne est d'environ 1 160 ml/min et la clairance rénale moyenne est d'environ 260 ml/min. La clairance non rénale représente environ 80 % de la clairance totale, ce qui suggère que le sumatriptan est principalement éliminé par le métabolisme oxydatif médié par la monoamine oxydase A.

### *Naproxène*

Avec l'augmentation de la dose, l'excrétion urinaire du naproxène est plus rapide que ce que l'on pourrait attendre d'un processus linéaire. La demi-vie plasmatique est d'environ 11 à 15 heures. Environ 95 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine, principalement sous forme de naproxène, de 6-O-déméthyl-naproxène ou de formes conjuguées des substances mentionnées.

### **Populations particulières**

#### *Insuffisance rénale*

Aucune étude pharmacologique clinique formelle n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de l'association sumatriptan/naproxène chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.

#### *Sumatriptan*

Le sumatriptan n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Cependant, la clairance non rénale représente environ 80 % de la clairance totale. Le sumatriptan doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

### *Naproxène*

La pharmacocinétique du naproxène chez les sujets atteints d'insuffisance rénale par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale ne montre aucune différence dans la demi-vie, aucun signe d'accumulation du naproxène ou de diminution de la liaison aux protéines. Cependant, comme le naproxène est métabolisé en conjugués principalement excrétés par les reins, il existe un risque d'accumulation des métabolites du naproxène en cas d'insuffisance rénale, bien que cela soit moins probable avec le traitement épisodique proposé pour l'association sumatriptan/naproxène. Cependant, la prudence est de mise lorsque l'association sumatriptan/naproxène est administré à des patients souffrant d'insuffisance rénale. La prise de sumatriptan/naproxène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude pharmacologique clinique formelle n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de l'association sumatriptan/naproxène chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique.

#### *Sumatriptan*

La biodisponibilité du sumatriptan après administration orale peut être nettement augmentée chez les patients souffrant d'une maladie du foie. Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée présentaient une augmentation d'environ 80 % de l'AUC (Aire Sous la Courbe) et de la C<sub>max</sub> par rapport aux sujets sains. Le profil pharmacocinétique du sumatriptan chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) a montré que ces patients, après une dose orale de 50 mg, ont des concentrations plasmatiques de sumatriptan beaucoup plus élevées que les sujets sains. L'association sumatriptan/naproxène contenant 85 mg de sumatriptan, son utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée n'est pas recommandée. L'association sumatriptan/naproxène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.3).

### *Naproxène*

Le naproxène est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une maladie hépatique active (voir rubrique 4.3).

#### *Population âgée*

Aucune étude pharmacologique clinique formelle n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de l'association sumatriptan/naproxène chez les personnes âgées.

#### *Sumatriptan*

La pharmacocinétique du sumatriptan ne semble pas être modifiée chez les personnes âgées. Cependant, son utilisation chez les patients âgés n'est pas recommandée en raison de la présence probable de

maladies concomitantes, d'une diminution de la fonction hépatique et de facteurs de risque cardiovasculaire.

#### *Naproxène*

Des études sur le naproxène indiquent que, bien que la concentration plasmatique totale du naproxène soit inchangée, la fraction non liée est augmentée chez les personnes âgées.

La signification clinique de ce résultat n'est pas claire, bien qu'il soit possible que l'augmentation de la concentration libre de naproxène puisse être associée à une augmentation du taux d'événements indésirables pour une dose donnée chez certains patients âgés.

#### Origine ethnique

L'effet de la race sur la pharmacocinétique de l'association sumatriptan/naproxène n'a pas été étudié.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

#### **Toxicité à doses répétées**

Des études de toxicologie orale à doses répétées d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été menées chez la souris avec l'association de sumatriptan/naproxène. La toxicité de l'association sumatriptan/naproxène après administration orale répétée à des souris était caractéristique de la toxicité connue du naproxène (cibles du tractus gastro-intestinal et des reins) ; les types de toxicité qui sont apparus n'ont pas été modifiés par l'administration combinée avec le sumatriptan. En général, les femelles étaient plus sensibles que les mâles à une dose similaire de naproxène ; cela peut être lié aux différences d'exposition (C<sub>max</sub>), qui était généralement plus élevée (~1,5 fois) chez les femelles que chez les mâles à une dose similaire. Des décès sont survenus à des doses de ≥100 mg/kg/jour de naproxène chez les souris mâles et de ≥50 mg/kg/jour chez les souris femelles lorsqu'elles étaient administrées seules et en association avec le sumatriptan.

Les principales toxicités ont été observées au niveau de l'estomac et des reins. Dans l'estomac, les changements étaient principalement localisés dans la région pylorique de l'estomac glandulaire (s'étendant au duodénum et au jéjunum chez les femelles) et se caractérisaient par des érosions et des ulcères accompagnés d'inflammation et d'hyperplasie glandulaire chez les animaux ayant reçu de fortes doses de naproxène seul ou en association avec le sumatriptan. Dans les reins, la dilatation des tubules corticaux a été identifiée comme toxicité primaire (suite à l'administration de naproxène seul ou en association avec le sumatriptan). La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) était de 100/30 mg/kg/jour de sumatriptan/naproxène après 13 semaines d'administration orale quotidienne répétée à des souris mâles et femelles. L'exposition moyenne (AUC<sub>0 inf</sub>) des souris au sumatriptan à la NOAEL était 30 à 38 fois supérieure à l'exposition humaine au sumatriptan et 0,8 à 1,4 fois à l'exposition au naproxène après une dose orale unique de comprimé de sumatriptan/naproxène.

#### **Génotoxicité**

Le sumatriptan et le naproxène testés seuls et en association se sont révélés négatifs dans un test de mutation inverse bactérienne in vitro et dans un test du micronoyau in vivo chez la souris. L'association de sumatriptan et de naproxène s'est révélée négative dans un essai tk in vitro sur lymphome de souris, en présence et en l'absence d'activation métabolique. Le naproxène seul et en association avec le sumatriptan s'est révélé positif dans un test de clastogénicité in vitro sur des cellules de mammifères en présence et en l'absence d'activation métabolique, tandis que le sumatriptan seul s'est révélé négatif dans ces tests. Les aberrations chromosomiques n'ont pas été induites dans les lymphocytes du sang périphérique après 7 jours d'administration biquotidienne d'une association de sumatriptan et de naproxène chez des volontaires humains.

## **Cancérogénicité**

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'association sumatriptan/naproxène.

Le potentiel cancérogène du sumatriptan a été évalué dans des études de cancérogénicité par voie orale chez la souris et le rat. Il n'y a pas eu de preuve d'une augmentation des tumeurs chez les deux espèces liées à l'administration de sumatriptan. Le potentiel cancérogène du naproxène a été évalué dans deux études de cancérogénicité par voie orale chez le rat. Aucune preuve de tumorigénicité n'a été trouvée dans l'une ou l'autre étude.

## **Fertilité**

L'effet de l'association sumatriptan/naproxène sur la fertilité des animaux n'a pas été étudié.

Dans une étude au cours de laquelle des rats mâles et femelles ont reçu quotidiennement du sumatriptan par voie orale avant et pendant la période d'accouplement, on a observé une diminution de la fertilité liée au traitement, secondaire à une diminution de l'accouplement chez les animaux traités à raison de 50 et 500 mg/kg/jour. La dose sans effet la plus élevée pour ce résultat était de 5 mg/kg/jour, soit environ la moitié de la dose orale humaine de 100 mg sur une base de mg/m<sup>2</sup>. Dans une étude similaire sur le sumatriptan administré par voie sous-cutanée, aucun signe d'altération de la fertilité n'a été observé à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour, la dose maximale testée, ce qui équivaut à environ 6 fois la dose orale humaine de 100 mg sur une base de mg/m<sup>2</sup>.

L'administration orale d'une dose maximale tolérée de naproxène à des rats mâles et femelles avant et pendant l'accouplement n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité ou les performances de reproduction. L'AUC du naproxène à l'état d'équilibre a été estimée à environ 0,6-0,8 de l'exposition humaine au naproxène après la prise d'un seul comprimé de sumatriptan/naproxène.

## **Toxicité pour le développement**

L'étude de toxicité sur le développement (embryon-fœtus) de l'association sumatriptan/naproxène a été menée uniquement chez le lapin.

Le traitement oral de lapines gravides par le naproxène et l'association sumatriptan/naproxène a entraîné une toxicité maternelle, une réduction du poids des fœtus et une augmentation des résorptions totales et précoces et des morts fœtales. La toxicité maternelle s'est manifestée par une diminution du gain de poids corporel ou une perte de poids corporel pendant les périodes de traitement et une réduction de la consommation d'aliments. Le poids des fœtus (croissance) a été significativement réduit à toutes les doses administrées à la mère. Des augmentations du nombre moyen de résorptions totales par portée, de résorptions précoces par portée et de conceptus résorbés par portée ont été observées dans tous les groupes de dosage. L'incidence de trois types de malformations a été légèrement plus élevée dans les groupes traités : fusion des vertèbres caudales, anomalie septale interventriculaire isolée et artériose persistante du tronc avec anomalie septale interventriculaire secondaire. La NOAEL n'a pas été identifiée dans cette étude, et la plus faible dose combinée évaluée était associée à une exposition au naproxène (AUC) des mères inférieure ou égale à l'exposition chez l'homme après un seul comprimé de sumatriptan/naproxène.

Dans des études antérieures, le traitement oral de rates gravides par le sumatriptan pendant la période d'organogenèse a été associé à une incidence accrue d'anomalies des vaisseaux sanguins cervico-thoraciques et ombilicaux, à une toxicité embryonnaire/fœtale, à une incidence accrue d'un syndrome de malformations et à une diminution du taux de survie des petits. La dose sans effet la plus élevée était d'environ 60 mg/kg/jour, soit environ 6 fois la dose orale unique maximale recommandée chez l'homme de 100 mg sur une base de mg/m<sup>2</sup>. Le traitement oral de rates gravides au naproxène (25 mg/kg/jour) pendant la période d'organogenèse a été associé à une diminution du nombre de fœtus vivants, à une augmentation de la perte pré- et post-implantatoire et à une augmentation de l'incidence de la côte cervicale secondaire à une toxicité maternelle significative. L'exposition des femelles gravides au naproxène à l'état d'équilibre correspondait à 0,6-0,8 de l'exposition humaine au naproxène après la prise d'un seul comprimé de sumatriptan/naproxène. Les concentrations plasmatiques de naproxène chez le fœtus correspondaient à environ 0,6 des concentrations maternelles.

## **Toxicité pour la reproduction péri- et postnatale**

Aucune étude sur le développement prénatal et postnatal n'a été réalisée avec l'association sumatriptan/naproxène.

Le traitement oral des rates par sumatriptan à la fin de la gestation et pendant toute la durée de la lactation a été associé à une diminution du taux de survie des petits. La dose sans effet la plus élevée pour ce résultat était de 100 mg/kg/jour, soit environ 10 fois la dose orale unique maximale recommandée chez l'homme de 100 mg sur une base de mg/m<sup>2</sup>. Le traitement oral des rates par naproxène pendant la gestation et la lactation a été associé à une diminution de la viabilité et du poids corporel de la génération F1, à un retard de maturation et à une taille légèrement inférieure de la portée vivante de la génération F2. L'AUC du naproxène à l'état d'équilibre pour les mères F0 dans cette étude a été estimée à environ 0,6-0,8 de l'exposition humaine au naproxène après un seul comprimé de sumatriptan/naproxène.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Hydrogénophosphate de calcium anhydre  
Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Hydrogencarbonate de sodium  
Povidone  
Stéarate de magnésium  
Talc

#### Pelliculage

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Triacétine  
Laque aluminique d'indigotine (E132)

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

Flacon : 3 ans

Plaquette : 2 ans

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en PEHD avec bouchon à vis en polypropylène (PP) avec fermeture sécurité enfants : 9 comprimés.

Chaque flacon contient un sachet de gel de silice déshydratant et une bobine PET.

Plaquettes (PVC/Alu/OPA/Alu) : 9 comprimés.

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.

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

**ORION CORPORATION**  
ORIONINTIE  
FI-02200 ESPOO  
FINLANDE

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

34009 302 924 3 3 : 9 comprimés sous plaquettes (PVC/Alu/OPA/Alu).  
34009 302 924 4 0 : 9 comprimés en flacon (PEHD).

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 22 mars 2024.

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

24 octobre 2024.

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I