

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrIMITREX DF^{MC}
(comprimés de succinate de sumatriptan)
25 mg, 50 mg et 100 mg de sumatriptan

PrIMITREX[®]
(solution injectable de succinate de sumatriptan)

6 mg de sumatriptan
Solution injectable par voie sous-cutanée avec auto-injecteur

PrIMITREX[®]
(vaporisation nasale de sumatriptan)
5 mg et 20 mg de sumatriptan (sous forme d'hémisulfate)

Agoniste des récepteurs 5-HT₁

Antimigraineux

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
October 24, 2007

Numéro de contrôle : 115677

©2007 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

^{MC}IMITREX DF est une marque de commerce, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

[®]IMITREX est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] et Système STATdose IMITREX[®] sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	25
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	48

IMITREX DF^{MC}
(comprimés de succinate de sumatriptan)
25 mg, 50 mg et 100 mg de sumatriptan

IMITREX[®]
(solution injectable de succinate de sumatriptan)
6 mg de sumatriptan
Solution injectable par voie sous-cutanée avec auto-injecteur

IMITREX[®]
(vaporisation nasale de sumatriptan)
5 mg et 20 mg de sumatriptan (sous forme d'hémisulfate)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	(succinate de sumatriptan) Comprimés à 25 mg, à 50 mg et à 100 mg	Aucun. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur la présentation, la composition et le conditionnement.</i>
Sous-cutanée	(succinate de sumatriptan) Solution injectable par voie sous-cutanée à 6 mg avec auto-injecteur	
Intranasale	(hémisulfate de sumatriptan) Vaporisation nasale à 5 mg et à 20 mg	

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

IMITREX DF^{MC} (succinate de sumatriptan) et IMITREX[®] (succinate de sumatriptan/hémisulfate de sumatriptan) sont indiqués pour le traitement des crises de migraine avec ou sans aura.

IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] ne sont pas destinés au traitement prophylactique de la migraine ni au traitement de la migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique (voir la section CONTRE-INDICATIONS). L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies pour la céphalée vasculaire de Horton, qui survient chez des sujets plus âgés, surtout de sexe masculin.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] chez les enfants n'ont pas été établies. Leur utilisation n'est donc pas recommandée chez des personnes de ce groupe d'âge (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Gériatrie (> 65 ans)

Les données concernant l'administration d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] chez les personnes âgées de plus de 65 ans sont peu nombreuses. Par conséquent, l'emploi d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] n'est pas recommandé chez les personnes de ce groupe d'âge (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents, des symptômes ou des signes de cardiopathie ischémique, de syndromes vasculaires cérébraux ou périphériques, de valvulopathie ou d'arythmie cardiaque (en particulier les tachycardies). De plus, les patients atteints d'autres affections cardiovasculaires sous-jacentes importantes (p. ex. maladie athéroscléreuse, cardiopathie congénitale) ne doivent pas recevoir IMITREX DF^{MC} ni IMITREX[®]. Les syndromes de cardiopathie ischémique comprennent, sans y être limités, l'angine de poitrine de n'importe quel type (p. ex., angor d'effort stable et formes angiospastiques d'angine telles que l'angor de Prinzmetal), toutes les formes d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique asymptomatique. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent, sans y être limités, les accidents vasculaires cérébraux de n'importe quel type ainsi que les ischémies cérébrales transitoires (ICT). Les affections vasculaires périphériques comprennent, sans y être limitées, l'angor intestinal et le syndrome de Raynaud (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Étant donné qu'IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] peuvent entraîner des hausses de la tension artérielle, ces médicaments sont contre-indiqués chez les patients qui souffrent d'hypertension sévère ou non maîtrisée.

L'administration concomitante d'IMITREX DF^{MC}/IMITREX[®] avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), ou l'administration d'IMITREX DF^{MC}/IMITREX[®] dans les deux semaines suivant l'arrêt d'un traitement par les IMAO, est contre-indiquée (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les médicaments renfermant de l'ergot ont causé une prolongation des réactions angiospastiques. Étant donné qu'IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] peuvent également causer un angiospasmus coronarien et que ces effets peuvent être additifs, l'usage d'IMITREX DF^{MC}/IMITREX[®] dans les 24 heures précédant ou suivant la prise d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ ou de médicaments renfermant de l'ergotamine ou ses dérivés (dihydroergotamine ou méthysergide, p. ex.) est contre-indiqué.

IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] ne doivent pas être administrés aux patients présentant une atteinte hépatique sévère.

IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] sont contre-indiqués chez les patients souffrant de migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique.

IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] sont contre-indiqués chez les patients ayant une hypersensibilité au sumatriptan ou à l'un des composants des préparations ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.

IMITREX[®] injectable ne doit pas être administré par voie intraveineuse étant donné qu'il peut causer un angospasme coronarien.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] ne doivent être prescrits que si le diagnostic de migraine est établi avec certitude.

Céphalée vasculaire de Horton : Il n'y a pas suffisamment de données sur l'efficacité et l'innocuité d'IMITREX DF^{MC} et d'IMITREX[®] dans le traitement de la céphalée vasculaire de Horton, laquelle survient surtout chez des sujets plus âgés, et de sexe masculin. Étant donné que la céphalée vasculaire de Horton suppose l'administration répétée du médicament sur une longue période, les renseignements posologiques ne sont pas applicables dans ces cas.

Troubles psychomoteurs : Les patients doivent être prévenus du risque de somnolence que comporte le traitement à l'aide d'IMITREX DF^{MC} et d'IMITREX[®]. On doit également leur conseiller d'éviter les tâches qui exigent de l'habileté (conduite d'un véhicule ou opération de machinerie, p. ex.) s'ils sont somnolents.

Céphalée par surconsommation de médicaments : La surconsommation de médicaments contre les crises de migraine a été associée à l'exacerbation des céphalées (céphalée par surconsommation de médicaments, CSM) chez des patients sensibles. L'arrêt du traitement pourrait être nécessaire.

Cardiovasculaire

Risque d'ischémie ou d'infarctus du myocarde et d'autres effets indésirables sur le cœur

IMITREX[®] a été associé à une douleur, à une pression, à une lourdeur ou à une oppression passagère à la poitrine et/ou au cou, qui peuvent évoquer l'angine de poitrine. Dans de rares cas, les symptômes ont été reconnus comme une conséquence probable d'un angospasme coronarien ou d'une ischémie myocardique. Par ailleurs, dans de rares cas, de

graves épisodes coronariens ou d'arythmie sont survenus après l'utilisation d'IMITREX[®]. IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] ne doivent pas être administrés à des patients qui souffrent d'une coronaropathie ischémique ou angiospastique connue (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Il est fortement recommandé qu'IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] ne soient pas administrés à des patients qui pourraient être atteints d'une coronaropathie jusqu'ici non diagnostiquée, étant donné la présence de facteurs de risque (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, femme chirurgicalement ou physiologiquement ménopausée, homme âgé de plus de 40 ans, p. ex.), à moins qu'une évaluation cardiovasculaire ne fournisse une preuve clinique satisfaisante que le sujet est raisonnablement exempt de coronaropathie et de myocardiopathie ischémique ou d'autres troubles cardiovasculaires sous-jacents importants. On ignore la sensibilité des techniques diagnostiques pour le cœur permettant de déceler la maladie cardiovasculaire ou la prédisposition à un angiospasm coronarien. Si, lors de l'évaluation cardiovasculaire, les antécédents médicaux du patient ou des examens électrocardiographiques révèlent des indications correspondant à un angiospasm coronarien ou à une ischémie du myocarde, on ne doit pas administrer IMITREX DF^{MC} ni IMITREX[®] (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Chez les patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie et dont l'évaluation cardiovasculaire est satisfaisante, la première dose d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] doit être administrée au cabinet du médecin ou dans un établissement doté d'un personnel médical et d'un équipement similaires à ceux que l'on retrouve chez un médecin. Étant donné que l'ischémie cardiaque peut survenir en l'absence de symptômes cliniques, on doit songer à demander des électrocardiogrammes chez les patients prédisposés, immédiatement après l'administration de la première dose d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®]. Par ailleurs, l'absence d'effets cardiovasculaires dus au médicament lors de la première dose n'écarte pas la possibilité que de tels effets surviennent lors des administrations subséquentes.

Les patients qui prennent IMITREX DF^{MC} ou IMITREX[®] de façon intermittente depuis longtemps et qui présentent ou ont développé des facteurs de risque de coronaropathie, tels que décrits plus haut, doivent faire l'objet d'évaluations périodiques de la fonction cardiovasculaire tout au long du traitement.

Si des symptômes se rapportant à l'angine de poitrine se manifestent après utilisation d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®], l'évaluation par ÉCG doit être entreprise pour rechercher toute altération de type ischémique.

La démarche systématique décrite précédemment est conçue pour réduire la possibilité que les patients atteints de maladies cardiovasculaires non diagnostiquées soient exposés par inadvertance à IMITREX DF^{MC} ou à IMITREX[®].

Des patients ont éprouvé une gêne au niveau de la poitrine, du cou, de la gorge et de la mâchoire (y compris douleur, pression, lourdeur, serrement et dyspnée) par suite de l'administration d'IMITREX[®]. Comme les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent entraîner un angiospasm coronarien, les patients qui ressentent des signes ou symptômes

évoquant une angine de poitrine après administration d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] doivent être évalués avant de recevoir des doses supplémentaires : on recherchera des signes de coronaropathie ou une prédisposition à l'angor de Prinzmetal. Ils doivent également faire l'objet d'une surveillance par ÉCG si des symptômes similaires réapparaissent lors de l'administration subséquente. De même, les patients qui éprouvent d'autres symptômes ou signes évoquant une diminution du débit artériel tel le syndrome d'angor intestinal ou le syndrome de Raynaud après administration d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'athérosclérose ou une prédisposition à l'angiospasme (voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Troubles cardiaques et décès associés à l'usage d'agonistes des récepteurs 5-HT₁
IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] peuvent causer un angiospasme coronarien. Des troubles cardiaques graves, y compris l'infarctus aigu du myocarde, des perturbations du rythme cardiaque pouvant mettre la vie du patient en danger et des décès, ont été signalés quelques heures après l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT₁. Compte tenu de la fréquence d'utilisation des agonistes des récepteurs 5-HT₁ chez les migraineux, ces effets sont extrêmement peu fréquents. Étant donné que certains d'entre eux sont survenus en l'absence d'antécédents de cardiopathie chez des sujets ne présentant pas de coronaropathie et que les effets se sont produits peu après la prise d'IMITREX[®], on a conclu que certains de ces effets sont attribuables au médicament. Cependant, dans de nombreux cas où la présence d'une coronaropathie sous-jacente a été confirmée, le lien est incertain.

Expérience précommercialisation avec IMITREX[®]

Parmi 6 348 migraineux participant à des essais cliniques précommercialisation, contrôlés ou non contrôlés, sur les comprimés IMITREX[®], deux sujets ont éprouvé, peu de temps après avoir reçu le médicament, des effets indésirables cliniques pouvant traduire un angiospasme coronarien. Aucun de ces effets n'a eu de conséquences graves sur le plan clinique.

Parmi plus de 1 900 migraineux participant aux essais cliniques contrôlés précommercialisation sur IMITREX[®] par voie sous-cutanée, huit patients ont ressenti, pendant ou peu après la prise d'IMITREX[®], des effets cliniques pouvant traduire un angiospasme coronarien. Six d'entre eux présentaient des modifications de l'ÉCG correspondant à une ischémie transitoire mais qui n'étaient accompagnées d'aucun signe ou symptôme clinique. Des observations évoquant une coronaropathie ou la présence de facteurs de risque de coronaropathie ont été notées chez quatre de ces huit patients avant leur admission à l'étude.

Sur les quelque 4 000 migraineux participant aux essais précommercialisation, contrôlés ou non contrôlés, sur le vaporisateur nasal IMITREX[®], un patient a souffert d'un infarctus sous-endocardique asymptomatique possiblement secondaire à un angiospasme coronarien.

Expérience postcommercialisation avec IMITREX[®]

Des effets cardiovasculaires graves, dont certains ont entraîné le décès, ont été signalés suivant l'emploi d'IMITREX[®] injectable ou d'IMITREX[®] en comprimés. Cependant, en raison du caractère non contrôlé des données de pharmacovigilance, il est impossible de déterminer avec

certitude la proportion des cas signalés qui sont réellement attribuables à IMITREX[®] de même que l'élément en cause dans chacun des cas. Pour des raisons cliniques, plus l'intervalle de temps qui s'écoule entre la prise d'IMITREX[®] et la survenue de l'effet est long, moins l'existence d'un lien causal est probable. En conséquence, on s'est plus particulièrement intéressé aux effets se produisant dans l'heure suivant la prise d'IMITREX[®].

Les effets cardiaques qui ont été observés dans l'heure suivant la prise d'IMITREX[®] comprennent l'angiospasm coronarien, l'ischémie transitoire, l'infarctus du myocarde, la tachycardie et la fibrillation ventriculaires, l'arrêt cardiaque et le décès.

Certains de ces effets sont survenus en l'absence d'observations évoquant une coronaropathie et semblent être le résultat d'un angiospasm coronarien. Cependant, selon les rapports des États-Unis relatifs aux effets cardiaques graves survenus dans l'heure suivant la prise d'IMITREX[®], presque tous les patients présentaient des facteurs de risque de coronaropathie et la présence d'une importante coronaropathie sous-jacente a été établie dans la plupart des cas (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Troubles vasculaires cérébraux et décès lors de l'usage d'agonistes des récepteurs 5-HT₁

Des hémorragies cérébrales, des hémorragies sous-arachnoïdiennes, des accidents vasculaires cérébraux et d'autres troubles vasculaires cérébraux ont été signalés chez des patients traités à l'aide d'IMITREX[®] par voie orale ou sous-cutanée, et certains d'entre eux ont entraîné le décès. Le lien entre ces manifestations et IMITREX[®] est incertain. Dans un certain nombre de cas, il semble possible qu'il s'agisse de troubles vasculaires cérébraux primitifs, IMITREX[®] ayant été administré sous la fausse impression que les symptômes étaient une conséquence de la migraine alors qu'ils ne l'étaient pas. Avant de traiter des céphalées migraineuses avec IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] chez des patients qui n'ont jamais reçu de diagnostic de migraine et chez les migraineux qui présentent des symptômes atypiques, on doit faire preuve de prudence et prendre soin d'exclure les autres troubles neurologiques potentiellement graves. Si le patient ne répond pas à la première dose, il serait bon de revoir le diagnostic avant d'administrer une autre dose du médicament. Il faut noter également que les patients migraineux peuvent présenter un risque accru de certains événements vasculaires cérébraux (accident vasculaire cérébral, hémorragie ou ischémie cérébrale transitoire, p. ex.).

Études spéciales sur la pharmacologie cardiovasculaire

Chez des sujets ($n = 10$) accusant une coronaropathie non confirmée et soumis à une angiographie, l'administration d'un agoniste des récepteurs 5-HT₁ à raison d'une dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée a produit une hausse de 8 % de la pression artérielle aortique, une hausse de 18 % de la pression artérielle pulmonaire et une hausse de 8 % de la résistance vasculaire systémique. De plus, quatre patients ont ressenti une douleur légère ou un serrement léger dans la poitrine. Des hausses cliniquement significatives de la tension artérielle ont été notées chez trois sujets (dont deux souffraient également de douleur ou de malaise thoracique). Un examen diagnostique par angiographie a révélé que neuf sujets présentaient des artères coronaires normales et qu'un autre sujet était atteint d'une coronaropathie non significative.

Dans une étude supplémentaire utilisant le même médicament, des patients migraineux ($n = 35$) exempts de maladie cardiovasculaire ont été soumis à des évaluations de la perfusion

myocardique à l'aide d'une tomographie par émission de positons alors qu'ils recevaient une dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée en l'absence de migraine. Une réserve vasodilatatrice coronarienne moindre (~ 10 %), une résistance coronarienne accrue (~ 20 %) et un débit myocardique hyperémique réduit (~ 10 %) ont été notés. La pertinence de ces observations pour l'utilisation d'un agoniste des récepteurs 5-HT₁ aux doses orales recommandées est inconnue.

Des études semblables n'ont pas été effectuées avec IMITREX DF^{MC} ou IMITREX[®]. Cependant, étant donné les propriétés pharmacodynamiques communes des agonistes des récepteurs 5-HT₁, la possibilité d'effets cardiovasculaires semblables à ceux qui sont décrits ci-dessus, pour tout agent appartenant à cette classe pharmacologique, doit être envisagée.

Autres manifestations reliées à l'angiospasme : Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer des réactions angiospastiques autres que l'angiospasme coronarien. Une vaste expérience de postcommercialisation révèle qu'IMITREX[®] est associé, dans de rares cas, à une ischémie vasculaire périphérique et à une ischémie colique avec douleur abdominale et diarrhée sanglante et, dans des cas isolés, les patients ne présentaient aucun antécédent ni ne prenaient de médicaments concomitants.

Hausses de la tension artérielle : Une hausse importante de la tension artérielle, y compris une crise hypertensive, a été signalée en de rares occasions chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension. IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'hypertension sévère ou non maîtrisée (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Pour ce qui est des patients dont l'hypertension est maîtrisée, on doit administrer IMITREX DF^{MC} ou IMITREX[®] avec prudence, car on a observé des hausses passagères de la tension artérielle et une résistance vasculaire périphérique dans une faible proportion de cas.

Hépatique

Les effets d'une atteinte hépatique sur l'efficacité et l'innocuité d'IMITREX DF^{MC} et d'IMITREX[®] n'ont pas été évalués. Cependant, le profil pharmacocinétique du sumatriptan chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée¹ révèle que les concentrations plasmatiques de sumatriptan après l'administration orale d'une dose de 50 mg sont beaucoup plus élevées chez ces derniers que chez les sujets sains (Tableau 1). On doit par conséquent envisager d'administrer une dose de 25 mg par voie orale chez les patients présentant une atteinte hépatique.

¹ Déterminée à partir d'une épreuve respiratoire à l'aminopyrine (> 0,2 à 0,4 unité)

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques après l'administration orale d'une dose de 50 mg d'IMITREX[®] à des volontaires sains et à des patients présentant une atteinte hépatique modérée

Paramètre	Rapport moyen Atteintes hépatiques/sujets sains <i>n</i> = 8	IC à 90 %	Valeur de <i>p</i>
ASC _∞	181 %	130 à 252 %	0,009*
C _{max}	176 %	129 à 240 %	0,007*

* Significatif sur le plan statistique

Il n'y a pas de différence statistique entre les volontaires sains et les patients présentant une atteinte hépatique modérée quant aux paramètres pharmacocinétiques mesurés après l'administration de 6 mg de sumatriptan par voie sous-cutanée. Cependant, le sumatriptan ne doit pas être administré à des patients présentant une atteinte hépatique sévère (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Immunitaire

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes) peuvent se produire chez les patients recevant des agonistes des récepteurs 5-HT₁ tels IMITREX DF^{MC} ou IMITREX[®]. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital ou être fatales. En général, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments risquent plus de se produire chez les personnes ayant des antécédents de sensibilité à des allergènes multiples (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Compte tenu de la possibilité de réactions d'hypersensibilité croisée, IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] ne doivent pas être administrés à des patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT₁ chimiquement apparentés. On a signalé des cas de réaction allergique après administration d'IMITREX[®] chez des patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides. Ces réactions allaient d'une hypersensibilité cutanée à l'anaphylaxie.

Neurologique

On doit prendre soin d'exclure la présence d'autres affections neurologiques potentiellement graves avant de traiter la céphalée chez des patients qui n'ont pas été diagnostiqués précédemment comme migraineux ou qui ressentent une céphalée qui leur semble inhabituelle. Dans de rares cas, il a été signalé que des patients avaient reçu un agoniste des récepteurs 5-HT₁ pour des céphalées sévères qui, par la suite, se sont révélées secondaires à une lésion neurologique en évolution. Dans le cas de patients récemment diagnostiqués ou de patients présentant des symptômes atypiques, le diagnostic de migraine doit être reconsidéré si aucune réponse n'est obtenue après la première dose d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®].

Convulsions : La prudence est de rigueur lorsque IMITREX DF^{MC} ou IMITREX[®] est administré à des patients qui ont des antécédents de convulsions ou qui présentent d'autres facteurs de risque, tels que des lésions cervicales de structure, qui abaissent le seuil convulsif. De rares cas de pharmacovigilance font aussi état de convulsions consécutives à l'administration d'IMITREX[®] chez des patients en l'absence de facteurs de risque et d'antécédents de

convulsions (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Troubles du système nerveux).

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine/norépinéphrine et syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont été signalés lors de l'utilisation combinée d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)/d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine/norépinéphrine (IRSN) et de triptans. Si un traitement concomitant par IMITREX DF^{MC} ou IMITREX[®] et un ISRS (comme la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline) ou un IRSN (comme la venlafaxine) est cliniquement justifié, une surveillance étroite du patient est indiquée, particulièrement lors de la mise en route du traitement et d'une augmentation de la dose. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental (par exemple, agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système autonome (par exemple, tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, ISRS/IRSN).

Ophthalmologique

Liaison aux tissus contenant de la mélanine : Chez des rats ayant reçu une seule dose de sumatriptan radiomarqué par voie sous-cutanée (0,5 mg/kg) ou orale (2 mg/kg), la demi-vie d'élimination de la substance radiomarquée dans l'œil a été de 15 et de 23 jours respectivement, ce qui porte à croire que le sumatriptan et/ou ses métabolites se lient à la mélanine de l'œil. Comme il pourrait y avoir une accumulation de sumatriptan dans les tissus riches en mélanine avec le temps, il se peut que le sumatriptan entraîne une toxicité dans ces tissus après utilisation prolongée. Cependant, aucun effet sur la rétine n'a été lié au traitement par le sumatriptan dans les études sur la toxicité par voie orale ou sous-cutanée. Bien qu'aucune surveillance systématique de la fonction visuelle n'ait été effectuée dans les essais cliniques, et en l'absence de recommandations spéciales concernant la surveillance ophthalmologique, les médecins qui prescrivent ce médicament doivent être informés de la possibilité d'effets ophthalmologiques à longue échéance.

Rénal

Les effets d'une atteinte rénale sur l'efficacité et l'innocuité d'IMITREX DF^{MC} et d'IMITREX[®] n'ont pas été évalués. Par conséquent, l'utilisation d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] chez des patients présentant cette affection n'est pas recommandée.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les études de reproduction menées chez le rat n'ont pas révélé d'effet négatif sur la fertilité ou sur le développement postnatal, ou encore des effets tératogènes avec l'emploi d'IMITREX[®]. Des études de reproduction effectuées chez les lapines recevant du sumatriptan par voie orale ont montré des variations plus fréquentes de la morphologie des vaisseaux sanguins cervico-thoraciques chez le fœtus. Ces effets sont survenus uniquement à la plus forte dose d'essai, laquelle a affecté le gain pondéral chez les mères et a fait passer les concentrations sanguines du médicament à plus de 50 fois celles qui ont été enregistrées chez les humains après l'administration de doses thérapeutiques. L'association directe de ces effets au traitement par IMITREX DF^{MC} ou IMITREX[®] est considérée comme peu probable, mais ne peut être exclue.

Les données postcommercialisation provenant de multiples registres des grossesses font état de l'issue de la grossesse chez quelque 1 100 femmes ayant pris du sumatriptan. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données suffisantes pour tirer des conclusions. Par conséquent, l'emploi d'IMITREX DF^{MC} et d'IMITREX[®] n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Ces médicaments ne doivent être utilisés que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

Lors d'une étude menée sur la fertilité chez le rat, l'administration de doses orales d'IMITREX[®] entraînant des taux plasmatiques environ 150 fois supérieurs à ceux observés chez l'humain après administration sous-cutanée de 6 mg, ou environ 200 fois supérieurs aux taux observés chez l'humain après une dose orale de 100 mg, ont réduit le pourcentage de succès de l'insémination. Cet effet ne s'est pas produit au cours d'une étude sur l'administration sous-cutanée, alors que les taux plasmatiques maximaux ont atteint approximativement 100 fois ceux qui ont été observés chez l'humain après administration par voie sous-cutanée et approximativement 150 fois ceux observés chez l'humain après administration par voie orale.

Un registre des grossesses a été établi afin de surveiller les conséquences, pour la mère et l'enfant, de l'exposition au sumatriptan durant la grossesse. Les médecins sont invités à inscrire leurs patientes à ce registre en composant le 1-800-336-2176.

Femmes qui allaitent : Le sumatriptan passe dans le lait maternel chez l'humain. Il faut donc être prudent quand on prescrit IMITREX DF^{MC} ou IMITREX[®] à une femme qui allaite. L'exposition du nourrisson peut être réduite au minimum si la mère évite d'allaiter pendant 24 heures après le traitement.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] chez les enfants n'ont pas été établies. Leur utilisation n'est donc pas recommandée chez des personnes de ce groupe d'âge.

Gériatrie (> 65 ans) : Les données concernant l'administration d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] chez les personnes âgées de plus de 65 ans sont peu nombreuses. Par conséquent, l'emploi d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] n'est pas recommandé chez les personnes de ce groupe d'âge.

États pathologiques particuliers

IMITREX[®] et IMITREX DF^{MC} doivent être administrés avec prudence chez des patients atteints de maladies pouvant modifier l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion des médicaments, comme un dysfonctionnement hépatique ou rénal (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique; Rénal).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Aucune épreuve de laboratoire spéciale n'est recommandée pour la surveillance des patients avant ou après un traitement à l'aide d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®].

EFFETS INDÉSIRABLES

Des troubles cardiaques graves dont certains ont entraîné la mort sont survenus après un traitement par les agonistes des récepteurs 5-HT₁. Il s'agit de cas extrêmement rares qui ont été le plus souvent constatés chez des patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie. Les rapports incluait un angiospasme coronarien, une ischémie myocardique transitoire, un infarctus du myocarde, une tachycardie ventriculaire et une fibrillation ventriculaire (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Expérience dans les essais cliniques contrôlés sur IMITREX[®]

Effets indésirables typiques des agonistes des récepteurs 5-HT₁ : Comme cela se produit avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, IMITREX[®] a été associé à des sensations de lourdeur, de pression, d'oppression ou de douleur pouvant être intenses et qui sont susceptibles d'affecter n'importe quelle partie du corps, incluant la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les membres supérieurs.

Innocuité immédiate : Au cours d'essais contrôlés par placebo portant sur le traitement de la migraine, 7 668 patients ont reçu au moins une dose d'IMITREX[®] (3 095 par voie orale, 1 432 par voie sous-cutanée et 3 141 par voie intranasale). Les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % lors de ces essais, quelle que soit la dose d'IMITREX[®] administrée, et qui étaient plus fréquents que dans le groupe placebo sont énumérés ci-après (tableaux 2 à 4).

Tableau 2 : Effets indésirables survenus suite au traitement et qui ont été signalés par au moins 1 % des migraineux lors d'essais cliniques contrôlés par placebo – voie orale

	Placebo	IMITREX® à 25 mg	IMITREX® à 50 mg	IMITREX® à 100 mg**
Nombre de patients	690	351	723	2 021
Nombre de migraines traitées	1 187	945	1 889	14 750
Symptômes possiblement d'origine cardiaque				
• sensations dans la poitrine*	0,6 %	2,3 %	2,6 %	3,2 %
• sensations cou/gorge/mâchoire*	1,4 %	2,3 %	3,5 %	5,2 %
• sensations membres supérieurs*	1,2 %	1,4 %	2,5 %	3,6 %
• palpitations	0,6 %	0,3 %	1,0 %	1,1 %
Neurologiques				
• sensations visage/tête*	1,3 %	2,3 %	2,5 %	4,7 %
• étourdissements	2,5 %	3,1 %	3,3 %	6,2 %
• céphalées	3,3 %	4,0 %	2,2 %	3,3 %
• vertige	0,6 %	1,1 %	1,1 %	1,0 %
• somnolence	1,6 %	1,1 %	1,2 %	2,1 %
• tremblement	0,4 %	0,9 %	0,4 %	1,1 %
Gastro-intestinaux				
• nausées	5,8 %	2,8 %	4,4 %	11,0 %
• hyposalivation	1,2 %	1,4 %	1,1 %	1,2 %
• vomissements	2,9 %	4,3 %	1,1 %	4,4 %
• douleur ou gêne gastro-intestinale	1,4 %	1,1 %	0,8 %	2,0 %
• douleur ou gêne abdominale	0,3 %	NR	0,4 %	1,2 %
• diarrhée	0,9 %	0,3 %	0,6 %	1,1 %
Locomoteurs				
• douleur musculo-squelettique	0,7 %	2,3 %	0,4 %	1,4 %
• myalgie	0,3 %	0,9 %	0,1 %	1,0 %
• atrophie, faiblesse et fatigue musculaires	NR	0,6 %	0,4 %	1,4 %
Oto-rhino-laryngologiques				
• infections	0,6 %	0,6 %	1,1 %	1,4 %
• signes et symptômes nasaux	0,7 %	1,4 %	0,8 %	1,0 %
• symptômes à la gorge et aux amygdales	0,6 %	NR	0,4 %	2,3 %
Respiratoires				
• infection virale	0,3 %	1,1 %	0,1 %	1,0 %
Non spécifiques				
• sensations dans les membres*	0,4 %	1,1 %	0,4 %	1,5 %
• sensations* (région corporelle non précisée)	4,5 %	5,7 %	8,0 %	9,0 %
• malaise/fatigue	5,1 %	3,7 %	2,6 %	9,5 %
• sudation	0,4 %	0,6 %	0,6 %	1,6 %

* Par sensation on entend tout effet indésirable décrit comme une douleur ou une gêne, une pression, une lourdeur, une constriction, un serrement, une sensation de chaleur/brûlure ou de froid, une paresthésie, une hypo-esthésie, un engourdissement et des sensations étranges.

** Y compris les patients recevant jusqu'à 3 doses de 100 mg

NR = Non rapporté

Tableau 3 : Effets indésirables survenus suite au traitement et qui ont été signalés par au moins 1 % des migraineux lors d'essais cliniques contrôlés par placebo – voie sous-cutanée

	Placebo	IMITREX® à 6 mg
Nombre de patients	615	1 432
Nombre de migraines traitées	742	2 540
Symptômes possiblement d'origine cardiaque		
• sensations dans la poitrine*	1,6 %	5,7%
• sensations cou/gorge/mâchoire*	1,3 %	12,0 %
• sensations membres supérieurs*	2,0 %	6,8 %
Neurologiques		
• sensations visage/tête*	3,7 %	16,6 %
• étourdissements	3,7 %	7,9 %
• céphalées	0,7 %	3,4 %
• somnolence	1,8 %	2,9 %
Gastro-intestinaux		
• nausées	5,9 %	9,4 %
• hyposalivation	2,8 %	3,3 %
Locomoteurs		
• atrophie, faiblesse et fatigue musculaires	NR	1,7 %
Oto-rhino-laryngologiques		
• symptômes à la gorge et aux amygdales	0,3 %	1,0 %
Respiratoires		
• troubles respiratoires	0,8 %	1,3 %
Non spécifiques		
• sensations* (région corporelle non précisée)	15,9 %	39,0 %
• réactions au point d'injection	10,4 %	24,7 %
• sensations dans les membres*	1,5 %	6,0 %
• malaise/fatigue	2,3 %	4,7 %
• sudation	1,1 %	1,7 %
• symptômes au tronc*	0,5 %	1,4 %

* Par sensation on entend tout effet indésirable décrit comme une douleur ou une gêne, une pression, une lourdeur, une constriction, un serrement, une sensation de chaleur/brûlure ou de froid, une paresthésie, une hypo-esthésie, un engourdissement et des sensations étranges.
NR = Non rapporté

Tableau 4 : Effets indésirables survenus suite au traitement et qui ont été signalés par au moins 1 % des migraineux lors d'essais cliniques contrôlés par placebo – voie intranasale

	Placebo	IMITREX® à 5 mg	IMITREX® à 10 mg	IMITREX® à 20 mg**
Nombre de patients	741	496	1 007	1 638
Nombre de migraines traitées	1 047	933	1 434	2 070
Symptômes possiblement d'origine cardiaque				
• sensations dans la poitrine*	0,3 %	1,0 %	0,7 %	0,6 %
• sensations cou/gorge/mâchoire*	1,2 %	0,6 %	1,6 %	2,3 %
Neurologiques				
• sensations visage/tête*	0,8 %	1,4 %	2,4 %	2,4 %
• étourdissements	1,2 %	1,6 %	1,5 %	1,2 %
• céphalées	0,7 %	1,4 %	0,9 %	0,8 %
• migraine	2,6 %	3,2 %	2,4 %	1,8 %
Gastro-intestinaux				
• nausées	10,4 %	14,3 %	9,6 %	8,3 %
• vomissement	7,6 %	11,1 %	9,6 %	6,8 %
Oto-rhino-laryngologiques				
• sensibilité au bruit	3,1 %	4,4 %	2,5 %	1,5 %
• signes et symptômes nasaux	1,3 %	3,0 %	1,6 %	1,8 %
• infections	0,9 %	1,8 %	1,3 %	0,5 %
• inflammation des voies respiratoires supérieures	0,5 %	1,0 %	0,6 %	0,7 %
• symptômes à la gorge et aux amygdales	0,8 %	0,2 %	1,0 %	0,7 %
Non spécifiques				
• sensations* (région corporelle non précisée)	1,8 %	2,4 %	2,7 %	2,4 %
• malaise/fatigue	1,3 %	1,8 %	1,3 %	0,8 %
• descriptions de goût ou d'odeur	1,8 %	15,3 %	20,2 %	20,8 %

* Par sensation on entend tout effet indésirable décrit comme une douleur ou une gêne, une pression, une lourdeur, une constriction, un serrement, une sensation de chaleur/brûlure ou de froid, une paresthésie, une hypo-esthésie, un engourdissement et des sensations étranges.

** Y compris les patients recevant jusqu'à 3 doses de 20 mg

En général, IMITREX® est bien toléré. La plupart des effets indésirables ont été passagers et sont disparus spontanément moins de 45 minutes après injection sous-cutanée et moins de 2 heures après administration orale ou intranasale.

Parmi les 3 630 patients ayant reçu IMITREX® en vaporisation nasale au cours des essais cliniques, un cas d'angiospasme coronarien lié à l'administration d'IMITREX® a été signalé.

Autres incidents observés lors d'essais cliniques

Des anomalies mineures des épreuves de la fonction hépatique ont occasionnellement été observées avec le traitement par le sumatriptan. Il n'existe aucune donnée indiquant que des anomalies cliniquement significatives sont survenues plus fréquemment avec le sumatriptan qu'avec le placebo.

La dyspnée a été fréquemment observée après un traitement par le sumatriptan.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

La section suivante présente les effets indésirables potentiellement importants qui sont survenus dans la pratique clinique et qui ont été signalés spontanément à divers systèmes de surveillance. Les effets indésirables ont fait l'objet de rapports à la suite de l'emploi du sumatriptan à la maison et dans d'autres contextes. Ces effets ne comprennent pas ceux qui figurent déjà dans la section EFFETS INDÉSIRABLES ci-dessus. Puisque les comptes rendus font état d'effets signalés spontanément à la suite de l'utilisation du médicament après sa commercialisation à l'échelle mondiale, il est impossible d'établir avec précision la fréquence de ces effets indésirables ni le rôle causal du sumatriptan.

Troubles cardiaques : Bradycardie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, modifications ECG ischémiques transitoires, angiospasme coronarien, angine de poitrine, infarctus du myocarde (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles ophtalmologiques : Les patients traités à l'aide d'IMITREX[®] présentent en de rares cas des troubles visuels tels que papillotements et diplopie. De plus, une diminution de l'acuité visuelle a été observée. Très rarement, une perte de la vue passagère ou permanente est survenue. On a fait état d'occlusion vasculaire rétinienne, de thrombose veineuse oculaire, d'angiospasme de l'œil et de neuropathie optique ischémique. En outre, des troubles visuels peuvent également se manifester au cours de la migraine elle-même.

Troubles gastro-intestinaux : Ischémie colique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Autres manifestations reliées à l'angiospasme).

Troubles du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité allant de l'hypersensibilité cutanée à l'anaphylaxie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

Troubles du système nerveux : Convulsions, bien que certaines soient survenues chez des patients qui présentaient des antécédents de convulsions ou des maladies concomitantes les prédisposant aux convulsions; on fait également état de convulsions chez des patients ne présentant aucun facteur prédisposant apparent (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).

On a signalé de très rares cas de dystonie et de troubles extrapyramidaux apparentés, tels que mouvements choréo-athétosiques, acathisie, parkinsonisme et akinésie à la suite du traitement par IMITREX[®] par voie orale et sous-cutanée. Les patients ayant des antécédents de dystonie d'origine médicamenteuse et ceux qui prennent des médicaments connus pour être associés à des troubles du mouvement, comme les ISRS, peuvent être davantage exposés.

Nystagmus, scotome.

Troubles vasculaires : Hypotension artérielle, phénomène de Raynaud, ischémie vasculaire périphérique (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hausses de la tension artérielle et Autres manifestations reliées à l'angiospasme).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

D'après des études de pharmacocinétique portant sur des doses uniques, rien n'indique que le médicament interagisse avec le propranolol, la flunarizine, le pizotifène ou l'alcool. Des études portant sur des doses multiples n'ont pas été effectuées. Les paramètres pharmacocinétiques du sumatriptan en vaporisation nasale n'ont pas été altérés par suite de l'administration préalable d'une dose clinique unique d'un décongestionnant nasal, la xylométazoline (Otrivin^{®2}).

Médicaments renfermant de l'ergot : On a signalé que des médicaments renfermant de l'ergot provoquaient des réactions angiospastiques prolongées. Étant donné qu'il existe une théorie selon laquelle ces effets sont additifs, les médicaments renfermant de l'ergot ou de type ergot (comme la dihydroergotamine ou le méthysergide) sont contre-indiqués dans les 24 heures suivant l'administration d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : Dans des études menées chez un nombre restreint de patients, les IMAO ont diminué la clairance du sumatriptan, ce qui augmente significativement l'exposition générale au médicament. En conséquence, l'administration concomitante d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] avec un IMAO est contre-indiquée (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine/norépinéphrine : Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont été signalés lors de l'utilisation conjointe d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'un inhibiteur du recaptage de la sérotonine/norépinéphrine (IRSN) et d'un triptan (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ : L'administration d'IMITREX DF^{MC} ou d'IMITREX[®] avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ n'a pas été étudiée chez des patients migraineux. Comme, théoriquement, l'administration conjointe de différents agonistes des récepteurs 5-HT₁ comporte un risque accru d'angiospasm coronarien, l'usage de ces médicaments à intervalles de moins de 24 heures est contre-indiqué.

² Marque déposée de Automédication Ciba

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

À notre connaissance, IMITREX DF^{MC} ou IMITREX[®] n'interfèrent pas avec les épreuves de laboratoire couramment utilisées en pratique clinique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] sont indiqués pour le traitement des crises de migraine avec ou sans aura. Le sumatriptan ne doit pas être utilisé comme traitement prophylactique. Le sumatriptan peut être administré par voie orale, sous-cutanée ou intranasale. L'innocuité d'un traitement destiné à soulager en moyenne plus de quatre céphalées aux 30 jours n'a pas été établie.

Dans le choix de la forme posologique adéquate chez un patient, on doit tenir compte de la préférence du patient pour une préparation et de ses besoins pour obtenir un soulagement rapide. Un soulagement significatif commence à se faire sentir environ 10 à 15 minutes après l'injection sous-cutanée, 15 minutes après l'administration intranasale et 30 minutes après l'administration orale.

Il a été démontré que le sumatriptan (toutes les formes posologiques) soulage non seulement la migraine, mais également les symptômes associés à la migraine (nausées, vomissements, phonophobie, photophobie). L'efficacité du sumatriptan est indépendante du moment auquel ce médicament est administré au cours d'une crise migraineuse. Des études cliniques à long terme (12 à 24 mois) portant sur les doses maximales recommandées du sumatriptan n'ont révélé aucun signe de tachyphylaxie ou de céphalée d'origine médicamenteuse (céphalée rebond).

L'innocuité et l'efficacité d'IMITREX DF^{MC} et d'IMITREX[®] n'ont pas été établies chez les enfants, et leur utilisation chez ce groupe de patients n'est donc pas recommandée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Posologie recommandée et modification posologique

Comprimés

La dose minimale efficace chez l'adulte est d'un comprimé IMITREX DF^{MC} à 25 mg. La dose maximale recommandée en une seule prise est de 100 mg.

La dose optimale est d'un comprimé à 50 mg. Cependant, selon les besoins du patient et sa réponse au traitement, une dose de 100 mg peut s'avérer nécessaire.

D'après des études cliniques, environ 50 % à 75 % des patients obtiennent un soulagement de leur céphalée dans les deux heures de l'administration par voie orale de 100 mg, alors que d'autres (15 à 25 % des patients) mettent 4 heures pour obtenir un soulagement. Des études comparatives ont montré des taux d'efficacité similaires pour les comprimés de 50 mg et ceux de

100 mg. Il y a des preuves selon lesquelles la dose de 50 mg ou de 100 mg serait plus efficace que celle de 25 mg.

Si la céphalée migraineuse reprend, ou si le patient n'a obtenu qu'un soulagement partiel après la première dose, on peut répéter celle-ci après 2 heures. Ne pas dépasser la dose maximale de 200 mg en 24 heures.

Si la première dose ne soulage pas la migraine, le patient ne doit pas prendre d'autres comprimés IMITREX DF^{MC} pour traiter la même crise parce que ceux-ci n'apporteront probablement pas d'avantage clinique. IMITREX DF^{MC} peut être employé pour traiter les crises de migraine subséquentes.

Atteinte hépatique

Chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée, on a noté des concentrations plasmatiques de sumatriptan jusqu'à deux fois plus élevées que celles observées chez les sujets en bonne santé. Par conséquent, une dose de 25 mg (un comprimé) peut être envisagée chez ces patients (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le sumatriptan ne doit pas être administré à des patients présentant une atteinte hépatique sévère (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Solution injectable

IMITREX[®] injectable doit être administré par voie sous-cutanée (face externe de la cuisse ou partie supérieure du bras) à l'aide de l'auto-injecteur.

La dose recommandée pour un adulte est une injection de 6 mg de sumatriptan par voie sous-cutanée. Des études cliniques ont montré qu'environ 70 à 72 % des patients éprouvent un soulagement de leur céphalée moins d'une heure après une seule injection sous-cutanée. Après deux heures, 82 % éprouvent un soulagement.

Si la céphalée migraineuse reprend, ou si le patient n'a obtenu qu'un soulagement partiel après la première dose, on peut répéter celle-ci après 1 heure. Ne pas dépasser la dose maximale de 12 mg (2 injections de 6 mg) en 24 heures.

Si la première dose ne soulage pas la migraine, on ne doit pas administrer une autre injection d'IMITREX[®] pour traiter la même crise parce que cela n'apportera probablement pas d'avantage clinique. IMITREX[®] peut être employé pour traiter les crises de migraine subséquentes.

L'administration du médicament durant l'aura, avant les autres symptômes, peut ne pas empêcher l'apparition d'une céphalée.

Vaporisation nasale

Chez l'adulte, la dose minimale efficace du sumatriptan administré par voie intranasale en une prise est de 5 mg. La dose maximale recommandée en une seule prise est de 20 mg.

Si la céphalée migraineuse reprend, ou si le patient n'a obtenu qu'un soulagement partiel après la première dose, on peut répéter celle-ci après 2 heures. Ne pas dépasser la dose maximale de 40 mg en 24 heures.

Comme il est indiqué dans le tableau 8 (voir la section ESSAIS CLINIQUES), les taux optimaux de soulagement de la céphalée ont été obtenus avec la dose de 20 mg. Les doses uniques dépassant 20 mg sont déconseillées en raison du peu de données sur l'innocuité et de l'absence d'une efficacité accrue relativement à la dose de 20 mg.

Dans la fourchette de 5 mg à 20 mg, une augmentation de la dose n'a pas été associée à une augmentation importante de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables autres que la perturbation du goût (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Administration

Comprimés

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Il ne doit pas être écrasé ni mâché ni fractionné.

Solution injectable

On doit conseiller aux patients de lire le feuillet de renseignements à l'intention des patients concernant l'élimination sécuritaire des seringues et des aiguilles.

Vaporisation nasale

Le médicament en vaporisation nasale doit être administré dans une narine **seulement**. Le dispositif à dose unitaire est prêt à l'emploi et **ne doit pas** être amorcé avant l'usage. On doit conseiller aux patients de lire le feuillet de renseignements à l'intention des patients pour connaître le mode d'emploi du dispositif avant l'administration.

SURDOSAGE

Il y a eu quelques cas de surdosage avec IMITREX[®]. Des patients ont reçu des doses uniques allant jusqu'à 12 mg en injection sous-cutanée sans ressentir d'effets indésirables importants. Des doses allant jusqu'à 16 mg par voie sous-cutanée et jusqu'à 400 mg par voie orale n'ont pas été associées à d'autres effets indésirables que ceux qui ont déjà été mentionnés. La dose la plus élevée d'IMITREX[®] en vaporisation nasale n'ayant entraîné aucun effet indésirable notable était de 20 mg, trois fois par jour, pendant quatre jours.

Dans les cas de surdosage par le sumatriptan, on doit surveiller le patient et administrer, au besoin, un traitement d'appoint standard. Il n'existe aucune donnée toxicocinétique.

L'effet d'une hémodialyse ou d'une dialyse péritonéale sur la concentration sérique du sumatriptan n'est pas connu.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les préparations IMITREX DF^{MC} et IMITREX[®] se sont avérées efficaces pour le soulagement des céphalées migraineuses. Le sumatriptan est un agoniste d'un sous-type de récepteur à

5-hydroxytryptamine_{1D} (5-HT_{1D}) vasculaire (sous-type provenant de la classe des récepteurs 5-HT₁); il n'a qu'une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} et son action (déterminée par des essais standard de fixation de radioligands) ou son activité pharmacologique est négligeable sur les sous-types de récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A} ou 5-HT₇ ou les récepteurs alpha₁-, alpha₂- ou bêta-adrénergiques, les récepteurs à dopamine D₁ ou D₂, à benzodiazépines et les récepteurs muscariniques.

L'action thérapeutique d'IMITREX DF^{MC} et d'IMITREX[®] dans la migraine est en général attribuée à leur activité agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1B}/5-HT_{1D}. Deux théories sont présentement proposées pour expliquer l'efficacité des agonistes des récepteurs 5-HT₁ dans la migraine. Selon la première théorie, l'activation des récepteurs 5-HT₁ situés sur les vaisseaux intracrâniens et notamment dans les anastomoses artério-veineuses, provoque une vasoconstriction, ce qui correspondrait au soulagement de la céphalée due à la migraine. Selon la deuxième théorie, l'activation des récepteurs 5-HT₁ situés sur les fibres périvasculaires du système trigéminal freinerait la libération de neuropeptides pro-inflammatoires. Ces théories ne sont pas mutuellement exclusives.

Les données expérimentales provenant d'études chez l'animal indiquent que le sumatriptan active également les récepteurs 5-HT₁ situés sur les terminaisons périphériques du trijumeau qui innervent les vaisseaux sanguins intracrâniens, ce qui inhibe la libération de neuropeptides. On pense que cette inhibition de la libération de neuropeptides peut contribuer à l'action antimigraineuse du sumatriptan chez l'humain.

Effets cardiovasculaires

Des études *in vitro* sur des préparations isolées d'artères coronaires de l'épicarde humain portent à croire que l'effet prédominant de la 5-HT (à savoir la vasoconstriction) est dû à l'activation des récepteurs 5-HT₂. Cependant, les récepteurs 5-HT₁ participent également dans une certaine mesure à cet effet. Des augmentations transitoires des pressions systolique et diastolique (jusqu'à 20 mm Hg) qui se manifestent rapidement (en quelques minutes) sont survenues après administration par voie i.v. à des volontaires sains de doses allant jusqu'à 64 µg/kg (3,2 mg pour un sujet de 50 kg). Ces changements n'étaient pas reliés à la dose et les paramètres sont redevenus normaux dans les 10 à 15 minutes. Toutefois, après administration de 200 mg de produit par voie orale ou de 40 mg par voie intranasale, les augmentations moyennes de la pression sanguine de pointe ont été plus faibles et plus lentes à se manifester qu'après administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Pharmacodynamie

Un soulagement significatif apparaît environ de 10 à 15 minutes après l'injection sous-cutanée, 15 minutes après l'administration intranasale et 30 minutes après l'administration par voie orale.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques observés après l'administration de sumatriptan par voie sous-cutanée, orale ou intranasale sont présentés au Tableau 5.

Des variations ont été observées d'un sujet à l'autre et chez le même sujet dans la plupart des paramètres pharmacocinétiques évalués.

Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques

Paramètre	Administration sous-cutanée	Administration orale	Administration intranasale
Biodisponibilité	96 %	14 %	16 %
C _{max} (ng/mL)	6 mg : 72 ng/mL	100 mg : 50-60 ng/mL 25 mg : 18 ng/mL	5 mg : 4,7 ng/mL 10 mg : 8,5 ng/mL 20 mg : 14,4 ng/mL
T _{max}	6 mg : 15 min	100 mg : 0,5-5 h*	1-1,5 h
T _{1/2}	2 h (1,7-2,3 h)	2 h (1,9-2,2 h)	2 h (1,3-5,4 h)
Liaison aux protéines	14-21 %		
Volume de distribution	170 L		
Clairance plasmatique totale	1 160 mL/min		
Clairance plasmatique rénale	260 mL/min		

* Les valeurs de C_{max} ont été atteintes dans une proportion de 70 % à 80 % dans les 30 à 45 minutes suivant l'administration.

Absorption/métabolisme : Le sumatriptan, administré par voie orale, sous-cutanée ou intranasale, est rapidement absorbé. La faible biodisponibilité par voie orale et intranasale s'explique principalement par le métabolisme du médicament (hépatique et présystémique) et en partie par son absorption incomplète. Ni la crise migraineuse ni la prise d'aliments ne modifient de façon significative l'absorption du sumatriptan par voie orale.

Selon des études effectuées *in vitro* sur des microsomes humains, il semble que le sumatriptan est métabolisé par la monoamine-oxydase, surtout par l'isoenzyme A. Dans des études menées chez un nombre restreint de patients, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ont diminué la clairance du sumatriptan, ce qui augmente significativement l'exposition générale au médicament.

Excrétion : La clairance extra-rénale du sumatriptan représente environ 80 % de sa clairance totale. Le principal métabolite, un analogue de l'acide indolacétique du sumatriptan, est surtout éliminé par les reins, sous forme d'acide libre (35 %) et de glucuronoconjugué (11 %). Cet analogue n'agit ni sur les récepteurs 5-HT₁ ni sur les récepteurs 5-HT₂. Aucun métabolite secondaire n'a été identifié.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : La pharmacocinétique du médicament chez les personnes âgées en bonne santé est semblable à celle qui a été observée chez les volontaires plus jeunes (< 65 ans).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés IMITREX DF^{MC} doivent être conservés à une température de 15 à 30 °C.

IMITREX[®] injectable et en vaporisation nasale doit être conservé à une température de 2 à 30 °C, à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Éventail des présentations

IMITREX DF^{MC} est offert en **comprimés** pelliculés de 100 mg (roses), de 50 mg (blancs) et de 25 mg (blancs), sous emballages-coques de 6 comprimés.

IMITREX[®] injectable (6 mg; volume total de 0,5 mL) est offert en seringues préremplies placées dans un étui jetable muni d'un sceau d'inviolabilité. La trousse d'auto-injection, appelée Système STATdose IMITREX^{MC}, contient deux seringues préremplies ainsi qu'un auto-injecteur appelé Stylo injecteur STATdose IMITREX^{MC}. L'emballage de recharge contient deux seringues préremplies dans une boîte en carton.

IMITREX[®] injectable est également offert aux médecins ou aux hôpitaux en fioles unidoses (6 mg; volume total de 0,5 mL). Boîtes de 5 fioles.

Le **vaporisateur nasal IMITREX[®]** à 5 mg et à 20 mg est conditionné dans une boîte renfermant 2 vaporisateurs. Un vaporisateur unidose fournit 5 ou 20 mg de sumatriptan.

Composition

Les **comprimés IMITREX DF^{MC}** contiennent 100 mg, 50 mg ou 25 mg de sumatriptan (base) sous forme de succinate. Ils contiennent également : bicarbonate de sodium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthyl cellulose, oxyde de fer rouge (100 mg seulement), phosphate dicalcique anhydre, stéarate de magnésium et triacétine.

IMITREX[®] injectable contient 6 mg de sumatriptan (base) sous forme de succinate dans une solution isotonique de chlorure de sodium dans de l'eau pour injection.

Le **vaporisateur nasal IMITREX[®]** contient 5 mg ou 20 mg de sumatriptan base, transformé sous forme d'hémisulfate *in situ*, dans une solution aqueuse tamponnée contenant de l'acide sulfurique, de l'eau purifiée, de l'hydroxyde de sodium, du phosphate de potassium monobasique et du phosphate de sodium dibasique anhydre.

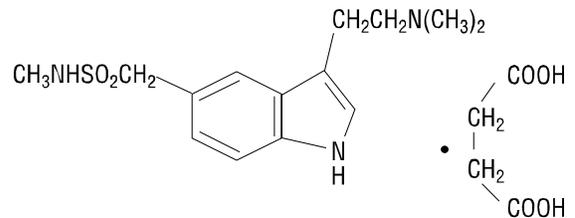
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Comprimés/Solution injectable

Nom propre :	succinate de sumatriptan (USAN, BAN et DCI)
Nom chimique :	3-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-indole-5-méthane sulfamide, succinate (1:1)
Formule moléculaire :	$C_{14}H_{21}N_3O_2S \cdot C_4H_6O_4$
Masse moléculaire :	413,5
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

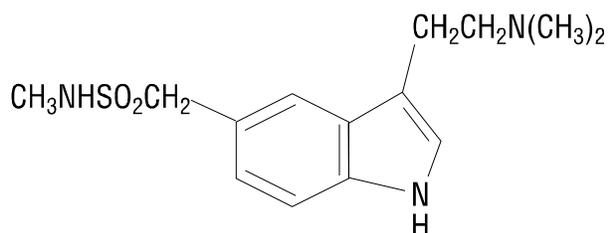
Caractéristiques physiques : poudre blanche à blanc cassé. Point de fusion : entre 164,6 °C et 165,5 °C.

Solubilité :	Dans l'eau (4 °C) = 54 mg/mL Dans l'eau (20 °C) = 101 mg/mL Dans une solution saline (0,9 % p/v, 4 °C) = 62 mg/mL Dans une solution saline (0,9 % p/v, 20 °C) = 109 mg/mL
pH et pKa :	Le pH d'une solution aqueuse de succinate de sumatriptan à 1 % p/v est d'environ 4,9. pKa ₁ (acide succinique) = 4,21, 5,67 pKa ₂ (amine tertiaire) = 9,63 pKa ₃ (groupe sulfamide) > 12

Coefficient de partage (entre n-octanol et eau) : log P = 1,07 pour un pH de 10,7

Vaporisation nasale

Nom propre :	sumatriptan
Nom chimique :	3-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-méthane sulfamide
Formule moléculaire :	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₂ S
Masse moléculaire :	295,4
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Caractéristiques physiques : Poudre blanche à jaune pâle. Point de fusion : environ 176 °C.

Solubilité : Dans l'eau (4 °C, 20 °C) ≈ 1 mg/mL

pKa : pKa₁ (amine tertiaire) = 9,63
pKa₂ (groupe sulfamide) > 12

Coefficient de partage : log P = 1,06 (20 °C)

ESSAIS CLINIQUES

Migraine

Comprimés

L'efficacité d'IMITREX[®] en comprimés dans le traitement de la migraine a été établie dans quatre études multicentriques, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo. Les patients inscrits à ces études et traités étaient majoritairement de sexe féminin (84 %), de race blanche (98 %) et étaient âgés en moyenne de 40 ans (tranche d'âge : de 18 à 65 ans). Les patients devaient prendre un médicament lorsqu'ils souffraient d'une céphalée modérée ou sévère. Dans l'étude 2, jusqu'à trois doses étaient autorisées pour traiter une seule et même crise dans un délai de 24 heures : ceux qui ne répondaient pas à la première dose pouvaient prendre une deuxième dose deux heures plus tard, et toute récurrence de la migraine pouvait être traitée avec une

troisième dose. Les études 1, 3 et 4 étaient conçues pour permettre le traitement de trois crises au maximum.

Le soulagement de la céphalée deux heures après la prise était significativement supérieur, sur le plan statistique, dans tous les groupes traités par le sumatriptan comparativement au placebo (voir le tableau 6).

Tableau 6 : Pourcentage de patients obtenant un soulagement de la céphalée (0/1)¹ deux heures après la prise d'un comprimé pour le traitement de la migraine

Étude	Placebo (%)	25 mg (%)	50 mg (%)	100 mg (%)
Étude 1	27 (n = 212)	-	-	67* (n = 313)
Étude 2	19 (n = 84)	-	-	50* (n = 149)
Étude 3	23 (n = 154)	-	49 (n = 331)	-
Étude 4	28 (n = 98)	47** (n = 303)	61* (n = 302)	61* (n = 298)

¹ Le soulagement de la céphalée est défini comme le passage d'une céphalée de degré 3 ou 2 (sévère ou modérée) au degré 1 ou 0 (légère ou absente).

- = non évalué

* $p < 0,001$ vs placebo

** $p = 0,001$ vs placebo

Dans l'étude 4, les patients recevant la dose de 50 mg ($p = 0,002$) ou la dose de 100 mg ($p = 0,003$) étaient significativement plus nombreux à obtenir un soulagement de la céphalée 2 heures après la prise que les patients ayant pris la dose de 25 mg.

Chez les patients souffrant au départ de nausées, de photophobie et de phonophobie associées à la migraine, la fréquence de ces symptômes a diminué à la suite de l'administration des comprimés IMITREX[®] comparativement au placebo.

Solution injectable

L'efficacité de la solution injectable IMITREX[®] a été établie dans trois essais cliniques contrôlés portant sur le traitement de la migraine. Les patients inscrits à ces études et traités étaient majoritairement de sexe féminin (88 %), de race blanche (93 %) et étaient âgés en moyenne de 39 ans (tranche d'âge : 18 à 75 ans). Les patients sélectionnés souffraient de céphalée de degré 2 ou plus ne s'améliorant pas avec le traitement. La réponse à une crise migraineuse a été évaluée sur une période d'au moins 2 heures. Une seconde dose optimale après une heure était autorisée dans les études 2 et 3.

La solution injectable IMITREX[®] a été associée à un soulagement de la céphalée à une et à deux heures significativement supérieur, sur le plan statistique, à celui obtenu avec le placebo (voir le tableau 7).

Tableau 7 : Pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement de la céphalée (degré 0/1)¹ 1 et 2 heures après une injection sous-cutanée pour le traitement de la migraine

Étude	Placebo [†] (%)	6 mg [‡] (%)
Étude 1		
1 heure	24	73*
2 heures	21 (n = 62)	70* (n = 30)
Étude 2		
1 heure	18	70*
2 heures	31 (n = 190)	81* (n = 384)
Étude 3		
1 heure	26	70*
2 heures	39 (n = 180)	82* (n = 350)

¹ Le soulagement de la céphalée est défini comme le passage d'une céphalée de degré 3 ou 2 (sévère ou modérée) à une céphalée de degré 1 ou 0 (légère ou absente).

* $p < 0,05$ vs placebo

[†] Comprend les patients pouvant avoir reçu une injection supplémentaire de placebo 1 heure après l'injection initiale.

[‡] Comprend les patients pouvant avoir reçu une injection supplémentaire d'IMITREX à 6 mg 1 heure après l'injection initiale.

Chez les patients souffrant au départ de nausées, de photophobie et de phonophobie associées à la migraine, la fréquence de ces symptômes a diminué à la suite de l'administration de la solution injectable IMITREX[®] comparativement au placebo.

Vaporisation nasale

L'efficacité du vaporisateur nasal IMITREX[®] a été évaluée dans 7 études cliniques contrôlées sur la migraine réalisées auprès de 3 693 patients au total. Les patients avaient reçu comme directive de prendre une dose unique du médicament à l'étude pour traiter une crise migraineuse modérée ou sévère.

Les patients qui avaient obtenu un soulagement 2 heures après la prise sans recevoir de médicament de secours pouvaient prendre une seconde dose identique dans les 2 à 24 heures si la migraine s'aggravait de manière significative. Dans toutes les études, les patients ont traité une seule crise migraineuse sauf dans l'étude 5 où les patients pouvaient traiter jusqu'à trois crises migraineuses.

Au cours d'essais cliniques, on a évalué le soulagement de la céphalée, défini comme le passage d'une migraine d'intensité sévère ou modérée à une migraine légère ou à l'absence de douleur, dans les 2 heures suivant l'administration de sumatriptan intranasal à des doses de 5, 10 ou 20 mg (voir le tableau 8).

Tableau 8 : Pourcentage de patients obtenant un soulagement de la céphalée (0/1)¹ 2 heures après l'administration d'une dose intranasale pour le traitement de la migraine

Étude	Placebo (%)	5 mg (%)	10 mg (%)	20 mg (%)
Étude 1 ²	35 % (n = 40)	67 % ³ (n = 42)	67 % ³ (n = 39)	78 % ³ (n = 40)
Étude 2 ²	42 % (n = 31)	45 % (n = 33)	66 % ³ (n = 35)	74 % ³ (n = 39)
Étude 3	25 % (n = 63)	49 % ³ (n = 122)	46 % ³ (n = 115)	64 % ^{3,5} (n = 119)
Étude 4	25 % (n = 151)	-	44 % ³ (n = 288)	55 % ^{3,5} (n = 292)
Étude 5	32 % (n = 198)	44 % ³ (n = 297)	54 % ^{3,4} (n = 293)	60 % ^{3,5} (n = 288)
Étude 6 ²	35 % (n = 100)	-	54 % ³ (n = 106)	63 % ³ (n = 202)
Étude 7 ²	29 % (n = 112)	-	43 % (n = 109)	62 % ³ (n = 215)

¹ Le soulagement de la céphalée est défini comme le passage d'une céphalée sévère ou modérée à une céphalée légère ou à l'absence de douleur.

n = nombre total de patients qui ont reçu un traitement

² aucune comparaison effectuée entre les différentes doses de sumatriptan

³ $p \leq 0,05$ versus placebo

⁴ $p \leq 0,05$ versus 5 mg – non évalué

⁵ $p \leq 0,05$ versus doses inférieures de sumatriptan

Les patients traités par IMITREX[®] en vaporisation nasale de 20 mg ont obtenu un soulagement d'un nombre supérieur de symptômes associés à la migraine et dans des délais plus courts que les patients ayant reçu des doses de 5 mg et de 10 mg.

Migraine associée aux menstruations

Comprimés

Dans deux études multicentriques, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo, on a évalué l'administration des comprimés IMITREX[®] à 50 mg et à 100 mg pendant la phase d'intensité légère d'une crise migraineuse associée à la période menstruelle. Au total, 816 patientes âgées en moyenne de 37 ans (tranche d'âge : 18 à 65 ans), souffrant de migraines depuis au moins 1 an, et présentant régulièrement depuis 6 mois des migraines menstruelles ont été admises à l'étude et traitées. La migraine menstruelle a été définie comme toute migraine débutant au jour -2 et se poursuivant jusqu'au jour +4, le jour 1 correspondant au premier jour des règles. Les patientes devaient traiter une seule crise migraineuse légère, modérée ou sévère dans l'heure suivant l'apparition d'une douleur légère.

Dans le groupe traité par IMITREX[®] à 50 mg ou à 100 mg, un pourcentage significativement supérieur de patientes, sur le plan statistique, a signalé la disparition de la douleur 2 heures après la prise comparativement au groupe placebo dans le traitement de la migraine menstruelle (voir le tableau 9).

Tableau 9 : Pourcentage de patientes ayant obtenu un soulagement complet de la céphalée¹ 2 heures après la prise d'un comprimé pour le traitement de la migraine menstruelle

Étude	Placebo (%) (n = 132)	50 mg (%) (n = 138)	100 mg (%) (n = 133)
Étude 1	22 (n = 132)	51* (n = 138)	58* (n = 133)
Étude 2	29 (n = 118)	51* (n = 116)	61* (n = 115)

¹Le soulagement complet de la céphalée est défini comme le passage d'une céphalée de degré 1 (douleur légère) à une céphalée de degré 0 (absence de douleur).

* $p < 0,001$ vs placebo

Chez les patientes souffrant au départ de nausées, de photophobie et de phonophobie associées à la migraine, la fréquence de ces symptômes a diminué à la suite de l'administration d'IMITREX[®] en comprimés comparativement au placebo.

Solution injectable

Dans une étude à double insu, contrôlée par placebo, menée auprès de groupes parallèles, l'efficacité de la solution injectable IMITREX[®] à 6 mg a été évaluée dans le traitement de crise d'une migraine menstruelle. Les participantes pouvaient, si elles le voulaient, recevoir un traitement de suivi en mode ouvert. Au total, 226 patientes, âgées de 18 à 50 ans, souffrant de migraine menstruelle (définie comme une migraine sans aura survenant 3 jours avant et se poursuivant jusqu'à 5 jours après le début des règles) depuis au moins 6 mois, ont été inscrites à l'étude et traitées. Jusqu'à deux crises migraineuses modérées ou sévères pouvaient être traitées.

Le pourcentage de patientes ayant obtenu un soulagement de la céphalée 2 heures après la première dose était significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu une injection sous-cutanée de 6 mg de sumatriptan que dans le groupe placebo (voir le tableau 10).

Tableau 10 : Pourcentage de patientes ayant obtenu un soulagement complet de la céphalée¹ 1 heure et 2 heures après une injection sous-cutanée pour le traitement de la migraine menstruelle

	Placebo (%)	6 mg (%)
1 heure	22	71*
2 heures	31	73*
	(n = 88)	(n = 73)

¹ Le soulagement complet de la céphalée est défini comme le passage d'une céphalée de degré 1 (douleur légère) à une céphalée de degré 0 (absence de douleur).

* $p < 0,001$ vs placebo

Au regard des symptômes associés aux migraines, les études ont révélé que, comparativement au groupe placebo, un nombre significativement moindre de patientes ont souffert de nausées et de photophobie et/ou de phonophobie dans le groupe sous sumatriptan.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie animale

L'action du sumatriptan a été étudiée *in vitro* sur un grand nombre de préparations isolées, toutes reconnues pour renfermer différents sous-types de récepteurs 5-HT.

Sur des préparations isolées de veine saphène de Beagle qui contiennent des récepteurs 5-HT₁, le sumatriptan avait une CE₅₀³ de 302 nM, alors que le 5-HT avait une CE₅₀ de 44 nM.

Sur des préparations isolées de veine saphène de chat, le sumatriptan (à des concentrations pouvant atteindre 10 µM) n'avait aucune activité sur les récepteurs 5-HT₁, ce qui porte à croire que le sumatriptan est un agoniste très spécifique; il n'agirait donc que sur certains récepteurs 5-HT₁. La différence d'action du sumatriptan sur les récepteurs de ces deux préparations isolées (veines saphènes de Beagle et de chat) montre que les récepteurs 5-HT₁ sont hétérogènes.

Le sumatriptan n'a pratiquement aucune activité sur les récepteurs 5-HT₂ dont l'activation commande la contraction de l'aorte de lapin isolée (concentration atteignant 50 µM) ni sur les récepteurs 5-HT₃ dont l'activation commande la dépolarisation du nerf vague de rat isolé (concentration atteignant 100 µM).

La sélectivité du sumatriptan a de plus été confirmée par des études sur des préparations isolées de veine saphène de chien et de tronc basilaire de chien et de primate. Dans ces essais, l'action du sumatriptan n'a pas été modifiée par la présence d'antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃, soit respectivement la kétansérine et le MDL72222. Des études de fixation de

³ Concentration molaire nécessaire pour obtenir la moitié de la réponse maximale

radioligands ont fourni d'autres preuves de la haute spécificité du sumatriptan. Le sumatriptan a présenté une forte affinité pour certains sous-types de récepteurs 5-HT₁, notamment le sous-type 5-HT_{1D}, mais il n'a aucune affinité importante pour d'autres récepteurs à neurotransmetteurs, comme les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT₂, 5-HT₃, alpha₁, alpha₂, bêta₁, les récepteurs à dopamine D₁ et D₂, à benzodiazépines ou les récepteurs muscariniques. Sur une préparation isolée de tronc basilaire humain, la méthiothépine a antagonisé de manière spécifique et comparable les effets contractiles de la sérotonine et du sumatriptan, ce qui porte à croire que ces deux produits font contracter cette artère en agissant sur le même type de récepteur. Ce récepteur semble être identique au récepteur 5-HT₁ dont l'activation est responsable de la contraction de la veine saphène de chien en préparation isolée et de la contraction des vaisseaux cérébraux du chien ou du primate.

Le sumatriptan diminue sélectivement, chez le rat et le cobaye, l'extravasation des protéines plasmatiques dans la dure-mère que provoque la stimulation du trijumeau.

Bien que l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs des terminaisons nerveuses du trijumeau soit mise en jeu, l'effet prédominant du sumatriptan demeurerait la vasoconstriction directe des vaisseaux sanguins dure-mériens, phénomène qui pourrait inhiber l'extravasation. En fait, une telle vasoconstriction durant une crise migraineuse pourrait également accroître le seuil d'activation des nerfs afférents périvasculaires en diminuant la pression sur les vaisseaux intracrâniens œdématiés, qui sont sensibles à la douleur.

Chez l'homme et les autres espèces animales étudiées, le principal métabolite du sumatriptan, le GR49336, n'a aucune activité pharmacologique sur les récepteurs 5-HT₁ ni sur les autres sous-types de récepteurs à 5-HT vasculaires.

Chez le Beagle anesthésié, le sumatriptan (1-1 000 µg/kg, i.v.) a provoqué *in vivo* une diminution spécifique de longue durée, liée à la dose, du débit sanguin dans les carotides, tout en ne modifiant que peu ou pas la tension artérielle. La dose i.v. de sumatriptan capable de provoquer la moitié de la vasoconstriction maximale a été de 39 ± 8 µg/kg. La vasoconstriction maximale a été atteinte avec des doses i.v. comprises entre 300 et 1 000 µg/kg.

Chez le Beagle anesthésié, la vasoconstriction des carotides provoquée par le sumatriptan est réalisée par l'activation des récepteurs 5-HT₁ puisqu'elle est contrée par la méthiothépine, un antagoniste sélectif de ces récepteurs.

Chez le chat anesthésié, le sumatriptan (30-1 000 µg/kg, i.v.) a provoqué une diminution, liée à la dose, de la proportion du débit cardiaque traversant les anastomoses artério-veineuses.

À des doses atteignant 1 000 µg/kg, i.v., le sumatriptan a eu peu d'effet sur la résistance vasculaire dans bien d'autres lits vasculaires. Par contre, l'administration d'ergotamine (30 µg/kg) a causé des augmentations importantes de la vasoconstriction dans la plupart des lits vasculaires examinés.

Le sumatriptan n'a pas modifié chez le chat anesthésié l'activité vagale efférente ni par action centrale ni par interférence avec la neurotransmission cholinergique des terminaisons nerveuses du vague dans le myocarde.

Il n'a eu aucun effet antinociceptif chez les rongeurs et, par conséquent, il est peu probable que son efficacité dans le soulagement des migraines s'explique par une action analgésique généralisée.

Chez le singe éveillé, à des doses cumulatives atteignant 1 000 µg/kg, il n'y a eu aucun effet significatif sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, l'ÉCG ni la fréquence respiratoire, explicable par l'administration i.v. de sumatriptan.

Le sumatriptan à des doses atteignant 1 mg/kg a eu, chez le Beagle, peu ou pas d'effet sur la pression artérielle pulmonaire et sur la pression oesophagienne. Il a également eu peu ou pas d'effet sur la résistance périphérique totale et n'a causé qu'une légère augmentation du débit cardiaque et du débit systolique.

Chez le rat, le sumatriptan (1 et 10 mg/kg, i.p.) a provoqué une augmentation, liée à la dose, de la vitesse de vidange gastrique, effet dont l'amplitude était comparable à celle obtenue avec le métoclopramide, à des doses de 5-20 mg/kg, i.p.

Pharmacocinétique animale

L'absorption de médicament radiomarqué après une seule prise orale de sumatriptan a été à la fois rapide et importante chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Une biodisponibilité après administration par voie orale de 37 % chez le rat (5 mg/kg), de 23 % chez le lapin (5 mg/kg) et de 58 % chez le chien (1 mg/kg) indique que le métabolisme de premier passage chez ces espèces varie de modéré à important. Chez le chien, cette conclusion est étayée par la présence d'une faible clairance métabolique comparativement au débit sanguin hépatique. Après administration i.v., le composé original est rapidement éliminé du plasma chez la souris, le rat et le lapin ($t_{1/2}$ = 1,2 heure) mais moins rapidement chez le chien ($t_{1/2}$ = 2,1 heures). Une sécrétion tubulaire active du sumatriptan est observée dans les reins, chez le rat et le lapin, mais non chez le chien où l'élimination se fait surtout par voie métabolique.

Chez la souris, le rat, le lapin et le chien, la pharmacocinétique du sumatriptan pris en doses répétées est généralement compatible avec les données obtenues pour des doses uniques. Les taux plasmatiques atteints chez ces espèces révèlent que les concentrations de sumatriptan sont proportionnelles à la dose orale jusqu'à une valeur de 160 mg/kg chez la souris, de 200 mg/kg chez le rat (dose sous-cutanée atteignant 25 mg/kg), de 400 mg/kg chez le lapin et de 100 mg/kg chez le chien (doses sous-cutanées atteignant 24 mg/kg).

Chez le rat ou le chien, la concentration plasmatique maximale après administration intranasale a été atteinte après environ 30 minutes; chez le singe, elle a été atteinte après 15 minutes. On a observé un deuxième pic plasmatique chez certains animaux après 90 à 120 minutes, ce qui semble indiquer qu'une partie de la dose avalée a été absorbée.

Chez le chien, la concentration plasmatique maximale atteinte après administration par voie orale ou sous-cutanée a été respectivement 35 et 75 fois plus élevée que celle atteinte chez l'homme après administration de doses thérapeutiques standard.

Rien n'indique qu'il y ait accumulation ou inhibition/induction d'enzymes chez les espèces étudiées.

Le médicament radiomarqué était largement distribué dans tout l'organisme après administration par voie orale ou intraveineuse de sumatriptan radiomarqué. Le passage dans le système nerveux central était faible.

Le médicament radiomarqué était éliminé rapidement de tous les tissus sauf des yeux où il se fixerait à la mélanine dans le tractus uvéal.

Chez toutes les espèces étudiées, la fixation du sumatriptan aux protéines plasmatiques, pour des concentrations allant de 10 à 1 000 ng/mL, était faible, soit 21 % ou moins. Le ¹⁴C-GR43175 était fixé aux hématies de façon réversible.

Des études sur le passage transplacentaire menées chez le rat et le lapin ont montré que les fœtus avaient été exposés à de faibles taux de sumatriptan et de substances connexes. Le sumatriptan et les substances connexes ont passé dans le lait chez la rate et y a atteint des concentrations supérieures à celles observées dans le plasma maternel.

Après administration par voie orale à des lapins et à des chiens, par voie i.v. à des chiens et par voie intranasale à des rats et à des chiens, le principal métabolite formé a été le GR49336, un dérivé de l'acide indolacétique.

Ce métabolite est également détecté de façon importante dans l'urine après administration par voie orale, i.v. et intranasale chez le rat et après administration par voie i.v. chez le lapin. Il semble donc que la désamination oxydative est la principale voie métabolique chez toutes les espèces animales étudiées.

Chez la souris, le rat et le lapin, mais non chez le chien, la chaîne latérale méthyl-aminosulfonylméthyle du sumatriptan est métabolisée, et le dérivé N-déméthylé obtenu se retrouve dans l'urine.

Chez la souris, le lapin et le chien après administration par voie orale ou i.v. et chez le rat après administration i.v. seulement, l'excrétion se fait surtout par les reins.

Après administration par voie orale à des rats, le produit et ses substances connexes sont surtout éliminés dans les selles.

Pharmacodynamie clinique

L'administration par voie s.-c. de 6 mg de sumatriptan, deux fois par jour, pendant 5 jours, à des sujets sains a provoqué une légère augmentation des pressions systolique et diastolique moyennes (6-8 mm Hg) et une légère diminution de la fréquence cardiaque (1-7 bpm).

Des effets vasopresseurs se sont également manifestés après l'administration par voie orale atteignant une intensité maximale moyenne légèrement plus faible et plus lente à apparaître, qu'après l'administration par voie parentérale. Une dose orale unique de 200 mg de sumatriptan a causé une augmentation significative des pressions systolique et diastolique (de 16 mm Hg et de 5 mm Hg, respectivement); cependant, l'administration répétée de la dose (200 mg, trois fois par jour pendant 7 autres jours) n'a pas fait apparaître d'autres effets vasopresseurs.

Chez les hypertendus souffrant de migraine commune ou classique, de légères augmentations transitoires des pressions systolique et diastolique (augmentation maximale moyenne : 6/6 mm Hg) sont apparues peu de temps après l'administration s.-c. de doses de 6 mg, puis elles sont disparues en 60 minutes. Une augmentation, liée à la dose, de la pression systolique (14 mm Hg) a été observée chez les sujets âgés ayant pris 200 mg de sumatriptan par voie orale.

Le sumatriptan n'a eu aucun effet sur la fonction cardiaque des migraineux qui en avaient reçu 64 µg/kg par perfusion i.v. Des épreuves d'effort effectuées après chaque perfusion ont montré que le sumatriptan n'a pas eu d'effet sur la fraction d'éjection du ventricule gauche ni au repos ni après l'effort, et aucune différence n'a été notée entre le placebo et le sumatriptan.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des doses orales uniques de sumatriptan atteignant 2 000 mg/kg chez le rat et 1 200 mg/kg chez la souris ont été bien tolérées.

Des chiens ont aussi survécu à de fortes doses de sumatriptan (500 mg/kg) administrées par voie orale.

Chez le rat, une dose de 2 mg/kg administrée par voie sous-cutanée a été mortelle. Chez le chien, des doses de 20 ou de 100 mg/kg administrées par voie sous-cutanée n'ont pas été mortelles. Les réactions au traitement ont été semblables, quelles que soient les espèces animales et les voies d'administration utilisées. Exception faite des dommages au site d'injection, aucun changement macroscopique ni microscopique n'a été observé dans les tissus (voir le tableau 11).

Tableau 11 : Résultats d'études de toxicité aiguë (DL₅₀) chez la souris, le rat et le chien

ESPÈCE/SOUCHE	VOIE	DL ₅₀ APPROX. (mg/kg)	DNLM (mg/kg)	DLM (mg/kg)
Souris : CRH	p.o.	1 500	≥ 1 200	> 1 200
Souris : CRH	i.v.	> 15, < 20	≥ 15	≤ 20
Rat : RH	p.o.	> 2 000	≥ 2 000	> 2 000
Rat : SD	p.o.	> 2 000	≥ 2 000	> 2 000
Rat : RH	i.v.	> 40	> 20	≤ 32
Rat : SD	s.-c.	1 200 (M), 1 400 (F)	≥ 500	≤ 1 000
Chien : Beagle	p.o.	> 500	> 500	> 500
Chien : Beagle	s.-c.	> 100	≥ 100	> 100

DNLM dose non létale maximale
DLM dose létale minimale
(M) mâles
(F) femelles

Études à long terme

Des études de toxicité subaiguë ont été menées sur des périodes allant jusqu'à 6 semaines chez des rats RH. Le sumatriptan a été administré par voie orale (gavage) à des doses atteignant 500 mg/kg/jour ou par voie sous-cutanée à des doses atteignant 81 mg/kg/jour.

Les signes cliniques observés après administration par voie orale ont été généralement mineurs et transitoires; ils sont survenus surtout à des doses de 500 mg/kg/jour. Ces signes comprenaient : érythème post-traitement, mydriase, ataxie, salivation, manque d'entrain, changements posturaux et yeux larmoyants.

Les réactions chez les rats recevant par voie sous-cutanée des doses de sumatriptan atteignant 81 mg/kg/jour étaient semblables. Une irritation au site d'injection était accompagnée de : réaction inflammatoire marquée, nécrose locale, hémorragie, infiltration, formation de tissus granuleux, dégénérescence musculaire locale puis réparation. Ces réactions étaient liées à la dose.

Chez le chien ayant reçu par voie orale du sumatriptan (1-100 mg/kg/jour) pendant une période pouvant atteindre six semaines, les signes cliniques observés comprenaient : agitation de la tête, grattement, salivation, tremblements, agitation, émission de sons, mydriase et vasodilatation. Ces effets étaient liés à la dose. Une tachycardie qui durait plusieurs heures, souvent suivie d'une bradycardie, s'est manifestée. Aucun changement dans l'ÉCG n'a été noté.

L'administration sous-cutanée de sumatriptan (1-16 mg/kg/jour) pendant une période pouvant atteindre 6 semaines a provoqué chez le chien, aux sites d'injection, des réactions semblables à celles observées chez le rat.

Des études de toxicité chronique ont été menées chez le rat pendant 24 semaines et 72 semaines, et chez le chien pendant 26 semaines et 60 semaines.

Dans les études qui ont duré 24 et 72 semaines et qui ont été menées chez des rats recevant par os des doses de sumatriptan de 5, 50 ou 500 mg/kg/jour, les signes cliniques ont été semblables à ceux observés dans des études antérieures de toxicité par voie orale menées chez le rat; ces signes étaient légers et transitoires.

Le gain de poids a été plus rapide chez les animaux des deux sexes ayant reçu 50 ou 500 mg/kg/jour que chez les témoins. Ce phénomène a été expliqué par une plus grande consommation de nourriture.

De faibles diminutions du taux de cholestérol ont été souvent observées à des doses de 500 mg/kg/jour. De même, des augmentations, liées à la dose, du poids spécifique de l'urine ont été observées tout au long des 72 semaines de l'étude dans le groupe qui recevait 500 mg/kg/jour. Ces augmentations n'avaient aucune signification toxicologique. L'interruption du traitement s'accompagnait généralement d'une récupération.

Aucun changement tissulaire macroscopique ni microscopique associé au traitement n'a été observé dans les deux études en question.

Une étude à long terme portant sur la toxicité du produit administré à doses répétées par voie sous-cutanée a été menée pendant 24 semaines chez des rats RH; les doses de sumatriptan étaient de 1, 8 et 64 mg/kg/jour.

Il y a eu, à l'occasion, apparition passagère de masses au site d'injection chez les animaux qui avaient reçu la plus forte dose de sumatriptan. Des lésions au site d'injection s'observaient également chez les animaux en période de récupération. Les rats de ce groupe ont présenté des signes de neutrophilie et de lymphocytose.

Chez les animaux ayant reçu la forte dose, les réactions aux sites d'injection étaient semblables à celles observées au cours des études de toxicité précédentes.

Les études qui ont duré 26 et 60 semaines et qui portaient sur des doses orales de 2, 10 et 50 mg/kg/jour ont été menées chez des chiens Beagle.

Une augmentation modérée de la fréquence cardiaque a été observée avec la dose intermédiaire (10 mg/kg/jour) (étude de 60 semaines) et avec la forte dose (50 mg/kg/jour) (études de 26 et de 60 semaines). L'augmentation durait jusqu'à 7 heures après la prise du médicament, et une diminution de la fréquence cardiaque liée à la dose s'observait 24 heures après la prise de 10 ou de 50 mg/kg/jour. Il n'y avait cependant aucun changement dans le rythme. Dans les deux études, les animaux des deux sexes ayant reçu 50 mg/kg/jour ont présenté une légère baisse du gain pondéral.

Dans l'étude de 60 semaines, la fréquence des changements transitoires à la surface de la cornée était liée à la dose. Cependant, ces changements n'ont pas été associés au traitement, comme l'ont montré les examens microscopiques.

L'analyse du poids des organes a montré qu'il y avait une augmentation significative du poids du cœur chez les femelles de tous les groupes de l'étude de 26 semaines. Par contre, dans l'étude de 60 semaines, le traitement n'a eu aucun effet sur le poids des organes.

Une étude à long terme portant sur la toxicité du produit administré à doses répétées par voie sous-cutanée a été menée pendant 24 semaines chez des Beagles; les doses de sumatriptan étaient de 1, de 3,5 et de 12 mg/kg/jour. Les réactions aux sites d'injection comprenaient : œdème, hémorragies marquées, inflammation modérée/chronique et faible artérite. Certains changements mineurs aux sites d'injection ont aussi été notés après 5 semaines de récupération.

Des changements transitoires du film lacrymal pré-cornéen liés à la dose ont été observés. Cependant la cornée et les tissus avoisinants ne présentaient aucune atteinte microscopique.

Dans le groupe ayant reçu la forte dose (12 mg/kg/jour), l'analyse hématologique a montré une légère diminution de certains paramètres relatifs aux globules rouges. Aucun changement dans les réticulocytes n'a été observé. Bien qu'à cette dose le nombre total de leucocytes n'ait pas changé, le nombre de lymphocytes était généralement plus faible et celui des neutrophiles légèrement plus élevé. Le seul changement observé durant la période de récupération a été une diminution statistiquement significative du taux d'hémoglobine chez les mâles.

Carcinogénèse

Le pouvoir cancérogène du sumatriptan a été évalué dans une étude de 78 semaines menée chez des souris ayant reçu des doses orales de 10, 60 ou 160 mg (base)/kg/jour. Deux groupes de 102 souris chacun n'ont reçu que le véhicule.

Des tumeurs ont été découvertes chez plus de la moitié des mâles et chez moins de la moitié des femelles, tous les groupes traités étant confondus. L'augmentation de la fréquence des tumeurs hémolymphoréticulaires non mortelles chez les mâles ayant reçu 60 mg/kg/jour n'a été statistiquement significative que comparée à celle du groupe témoin. Étant donné que cette augmentation n'est pas liée à la dose, elle a été considérée comme n'ayant aucune signification toxicologique. Rien n'indiquait que l'administration de sumatriptan, quelle que soit la dose, modifiait l'incidence d'une tumeur spécifique ou de lésions non néoplasiques.

Une étude de 104 semaines a été menée chez des rats Sprague-Dawley; ils ont reçu per os des doses de 10, 60 ou 360 mg (base)/kg/jour. Deux groupes témoins de 100 animaux chacun n'ont reçu que le véhicule.

L'augmentation de la fréquence des tumeurs non fatales de la médullosurrénale (phéochromocytome bénin ou malin) chez les mâles ayant reçu 10 ou 60 mg/kg/jour et chez les mâles ayant reçu 360 mg/kg/jour était significative. Comparée à celle du groupe témoin, l'augmentation de la fréquence des tumeurs bénignes des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) était significative. Les tumeurs de la médullosurrénale étaient aussi significativement plus fréquentes chez les femelles ayant reçu 60 ou 360 mg/kg/jour. La comparaison de ces résultats avec les valeurs de référence concernant les deux types de tumeurs chez cette espèce ne montrait pas de différence, et un traitement à long terme par le sumatriptan

n'induisait, chez l'espèce étudiée, aucune augmentation de la fréquence de tumeurs, qui soit imputable au médicament.

Mutagenèse

Dans des études menées *in vitro* avec des mutants de *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ou *Saccharomyces cerevisiae*, avec ou sans activation par un système enzymatique de foie de rat capable de métaboliser les médicaments, le sumatriptan n'a présenté aucun pouvoir mutagène, décelable ou reproductible, supérieur à celui observé chez les témoins. De plus, aucun effet clastogène statistiquement significatif n'a été observé ni *in vitro* dans des cultures de lymphocytes périphériques humains à la dose maximale de 1 000 µg/mL, en présence d'un système enzymatique de foie de rat capable de métaboliser les médicaments, ni *in vivo* dans le test de formation des micronoyaux chez le rat, à la dose maximale de 1 000 mg/kg.

À la plus forte concentration (5 000 µg/mL) testée *in vitro* sur des cellules de mammifères V-79, le sumatriptan s'est uniquement révélé faiblement cytotoxique.

Reproduction et tératologie

Dans des études d'organogenèse menées chez le rat, des doses orales atteignant 500 mg/kg/jour n'ont eu aucun effet indésirable sur les paramètres fœtaux évalués, mais des doses orales de 1 000 mg/kg/jour se sont révélées toxiques tant pour la mère que pour l'embryon.

Deux études d'organogenèse ont été effectuées chez le lapin, à l'aide de doses orales de 5, 25 et 100 mg/kg/jour dans une étude, et de 5, 15 et 50 mg/kg/jour dans l'autre étude. Le sumatriptan a été administré des jours 8 à 20 de la grossesse.

Au cours de la première étude, aucun effet indésirable n'est survenu aux deux doses les plus faibles. À la dose la plus élevée (100 mg/kg), on a observé une réduction sévère du gain pondéral chez la mère, signalant une toxicité maternelle à cette dose. Par rapport à un groupe témoin non traité, on a observé une augmentation non significative du taux de mortalité intra-utérine post-implantation (8,3 % dans le groupe témoin à 21,2 % dans le groupe recevant la dose élevée; intervalle de 1,7 à 15,2 % dans le groupe témoin). De plus, on a observé une augmentation de la fréquence de variations légères dans la position de certains vaisseaux sanguins naissant de l'arc aortique. Dans le groupe témoin non traité, la fréquence de telles variations chez les fœtus était de 5,5 % (3 sur 10 portées étaient atteintes), comparativement à 23,1 % chez les fœtus du groupe ayant reçu la dose maternelle toxique de 100 mg/kg (4 portées sur 5 étaient atteintes). Ce type de modification est observé fréquemment chez les témoins non traités (fréquence de 17,5 % chez les témoins historiques, soit 44 portées atteintes sur 91) et ne compromet ni la santé ni la survie.

Dans la seconde étude de doses orales, les résultats ont été semblables. Aucun effet indésirable n'est apparu aux deux doses les plus faibles. À la dose la plus élevée (50 mg/kg), une réduction sévère du gain pondéral chez la mère a été observée. Divers effets attribués à la toxicité maternelle ont été observés également chez les fœtus. Il y a eu une légère réduction du poids fœtal moyen (37,7 g chez les témoins; 35,3 g pour la dose de 50 mg/kg), de légères augmentations dans la fréquence des variantes squelettiques courantes (fréquence de 8,8 % pour les témoins, et de 20,8 % pour la dose de 50 mg/kg; la moyenne de référence est de 6,2 %, avec un intervalle de 1,3 % à 13,3 %), ainsi qu'une augmentation de la fréquence des modifications d'emplacement de certains vaisseaux de l'arc aortique (fréquence de 12,8 % chez les témoins,

soit 3 portées atteintes sur 20, et de 25 % pour la dose de 50 mg/kg, soit 10 portées atteintes sur 14).

Les études sur le transfert placentaire chez des lapines gravides ont montré que de petites quantités de sumatriptan peuvent traverser la barrière placentaire. La quantité décelée était de 71,2 ng de sumatriptan par gramme de fœtus après une dose orale de 5 mg/kg. Les concentrations sanguines du médicament après l'administration de cette dose étaient de 172 à 269 ng/mL. À la dose maternelle toxique chez le lapin (50 mg/kg), les concentrations atteintes dans le sang étaient de 3 180 à 6 750 ng/mL.

Dans des études d'organogenèse où des doses i.v. atteignant 12,5 mg/kg/jour ont été administrées à des rats, des côtes soudées ont été observées à 2,5 mg/kg/jour; une queue rudimentaire et une dilatation des bassinets rénaux l'ont été à 12,5 mg/kg/jour. Le traitement n'a eu d'effet indésirable ni sur les mères ni sur les fœtus, et les malformations observées n'ont pas été reliées au traitement étant donné qu'elles surviennent spontanément dans le groupe témoin de la souche de rats choisie.

Des lapins ont également reçu des doses i.v. atteignant 8,0 mg/kg/jour, qui n'ont causé aucun effet tératogène. Cependant, au cours de la première étude, on a observé une tendance vers une augmentation liée à la dose de la mortalité prénatale, statistiquement significative, qui était apparemment due à la toxicité maternelle. Au cours de la seconde étude, aucune toxicité maternelle ni augmentation de la mortalité prénatale n'ont été observées à la suite de l'administration par voie i.v. de doses atteignant 2,0 mg/kg/jour.

Des études de fertilité ont été menées chez le rat. Des doses atteignant 500 mg/kg/jour par voie orale et 60 mg/kg/jour par voie sous-cutanée n'ont causé aucun effet nocif sur la performance reproductrice des parents traités ni sur la croissance ou le développement des deux générations successives non traitées.

Des études péri- et postnatales ont été menées chez le rat. Des doses atteignant 1 000 mg/kg/jour par voie orale et 81 mg/kg/jour par voie sous-cutanée n'ont occasionné aucun effet toxicologique qui aurait pu influencer le développement péri- et postnatal de leurs petits. Cependant, l'administration par voie orale de 1 000 mg/kg/jour pendant les périodes de gestation ou d'allaitement a provoqué une diminution du poids corporel des mères et des fœtus.

Une évaluation globale des effets du sumatriptan sur la reproduction montre que ce médicament n'est pas tératogène chez le rat. De plus, on n'a observé aucun effet indésirable sur la fertilité ni sur le développement postnatal. Lors d'études sur la reproduction chez le lapin, en administrant le médicament par voie orale, on a constaté une fréquence accrue de variations de la configuration des vaisseaux sanguins cervico-thoraciques chez le fœtus. Ces constatations n'ont toutefois été faites qu'à des doses toxiques pour la mère, doses entraînant des taux sanguins plus de 50 fois supérieurs à ceux observés après administration de doses thérapeutiques chez l'humain. Une association directe avec le traitement par le sumatriptan est peu probable, mais ne saurait être exclue. On ignore l'importance de cette constatation pour l'être humain.

Tolérance locale

Chez le lapin, l'administration par voie i.m. ou s.-c. de 1 mL d'une solution de sumatriptan (50 mg/mL) n'a causé aucun signe apparent d'irritation; elle n'a causé qu'une légère nécrose dans les couches les plus profondes des muscles sous-épidermiques. Même si les lésions sous-cutanées ont guéri rapidement et sans complications, les lésions intramusculaires ont été légèrement plus lentes à guérir.

À une plus faible concentration (2,5 mg/mL), aucun signe d'irritation sous-cutanée ni intramusculaire n'a été observé.

Dans des études de toxicité du produit administré par inhalation (chien, singe), on n'a observé aucune irritation des voies nasales ou des tissus des voies respiratoires après l'administration intranasale du sumatriptan.

Irritation de la peau et des yeux

Le sumatriptan cause peu ou pas d'irritation chez le cobaye lorsqu'il est appliqué sur la peau et aucune irritation chez le lapin lorsqu'il est appliqué dans l'œil.

Le sumatriptan n'a pas un pouvoir de sensibiliser la peau qui soit décelable chez le cobaye soumis à une période d'induction de 12 jours (0,05 mL d'une solution à 10 % appliquée sur la peau) avant la provocation avec du sumatriptan.

Susceptibilité à la dépendance

La susceptibilité à la physico-dépendance au sumatriptan a été évaluée chez le singe *Cynomolgus* à qui on a administré, par voie orale, une dose de 5 mg/kg, soit la plus faible dose tolérable qui cause des effets sur le SNC, légers à modérés.

Les changements comportementaux observables après le retrait du sumatriptan étaient peu nombreux, sporadiques, non soutenus et n'étaient pas observables chez tous les animaux. Il semble que le sumatriptan ne partage pas, avec des composés comme les opiacés ou les benzodiazépines, la capacité de créer une physico-dépendance.

RÉFÉRENCES

1. Becker WJ. A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine. Affiche présentée à la 7^e Conférence internationale sur les céphalées, Toronto, 16-20 septembre 1995.
2. Blau JN. Migraine: A vasomotor instability of the meningeal circulation. *Lancet* II:1136-1139.
3. Blier P, Bergeron R. The safety of concomitant use of sumatriptan and antidepressant treatments. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15(2):106-109.
4. Bradley PB, Engel G, Feniuk W, Fozard JR, Humphrey PP, Middlemiss DN *et al.* Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology* 1986; 25(6):563-576.
5. Brown EG, Endersby CA, Smith RN, Talbot JCC. The safety and tolerability of sumatriptan: an overview. *Eur Neurology* 1991;31(5):339-344.
6. Buzzi MG, Moskowitz MA. The anti-migraine drug sumatriptan (GR43175) selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacology* 1990;99:202-206.
7. Cutler N, Mushet GR, Davis R, Clements B, Witcher L. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: evaluation of three dosage strengths. *Neurology* 1995; 45(8 Suppl 7):S5-S9.
8. Dawson A. The Efficacy of Sumatriptan in the Acute Treatment of the Non-headache Symptoms of the Migraine Attack. *European Journal of Clin Res* 1995; 7:87-101.
9. Dixon CM, Park GR, Tarbit MH. Characterization of the enzyme responsible for the metabolism of sumatriptan in human liver. *Biochem Pharmacol* 1994; 47(7):1253-1257.
10. Doenicke A, Melchart D, Blayliss EM. Effective improvement of symptoms in patients with acute migraine by GR43175 administered in dispersible tablets. *Cephalgia* 1989;9:(suppl.9):88-92.
11. Fowler P, Fuseau E, Chilton J, Hussey EK, Moore KP. The clinical pharmacology of sumatriptan nasal spray. Affiche présentée à la 7^e Conférence internationale sur les céphalées, Toronto, 16-20 septembre 1995.
12. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991;338:13-17.
13. Friedman AP, Merritt HH. Treatment of headache. *J Am Med Assoc* 1957; 163(13):1111-1117.

14. Goldstein M, Chen TC. The epidemiology of disabling headache. *Adv Neurol* 1982;33:377-390.
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neurologies and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(suppl 7):1-96.
16. Hernandez-Gallego J. The efficacy and tolerability of sumatriptan 10mg and 20mg nasal sprays in the acute treatment of migraine. Affiche présentée à la 7^e Conférence internationale sur les céphalées, Toronto, 16-20 septembre 1995.
17. Heyck H. Pathogenesis of migraine. Research and clinical studies in headache - an international review. 1969; 2 :1-28.
18. Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, Connor HE, Oxford AW, Coates LH *et al.* GR43175, a selective agonist for the 5-HT₁-like receptor in dog isolated saphenous vein. *Br J Pharmacol* 1988; 94(4):1123-1132.
19. Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, Connor HE, Oxford AW. The pharmacology of the novel 5-HT₁-like receptor agonist, GR43175. *Cephalalgia* 1989; 9 Suppl 9:23-33.
20. Kimball RW, Friedman HP, Vallejo E. Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology* (New York) 1960;10:107-11.
21. Leung M, Ong M. Lack of an interaction between sumatriptan and selective serotonin reuptake inhibitors. *Headache* 1995; 35(8):488-489.
22. Linet MS, Stewart WF. Migraine headache: epidemiologic perspectives. *Epidemiol Rev.* 1984;6:107-139.
23. Mathew NT, Tietjen GE, Lucker C. Serotonin syndrome complicating migraine pharmacotherapy. *Cephalalgia* 1996; 16(5):323-327.
24. McCarthy BG, Peroutka SJ. Comparative neuropharmacology of dihydroergotamine and sumatriptan (GR43175). *Headache* 1989;29(7):420-422.
25. Moskowitz MA et Buzzi MG. The superior pericarotid cavernous sinus plexus and cluster headaches. Sandler M and Collins GM eds. *Migraine: a spectrum of ideas.* Oxford University Press 1990:119-127.
26. Moskowitz MA, Buzzi MG. Neuroeffector functions of sensory fibres: implications for headache mechanisms and drug actions. *J Neurol* 1991, 238 Suppl 1:S18-S22.
27. Nielsen TH, Tfelt-Hansen P. Lack of effect of GR43175 on peripheral arteries in man. *Cephalalgia* 1989;9(suppl 9):93-95.

28. Olesen J. The pathophysiology of migraine. *Handbook of clinical neurology*. 1986; 48(4):59-83.
29. Olsen TS, Olesen J. Regional cerebral blood flow in migraine and cluster headache. Basic mechanisms of headache. 1988:377-391.
30. Rapaport AM. Sumatriptan nasal spray: a review of randomized, outpatient, double-blind, placebo-controlled clinical trials conducted in the USA. Affiche présentée à la conférence européenne sur les céphalées qui s'est tenue en Sardaigne, 5 - 8 juin 1996.
31. Reches A. The long-term tolerability, safety and efficacy of sumatriptan 20mg nasal spray in the acute treatment of migraine. Affiche présentée à la 7^e conférence internationale sur les céphalées, Toronto, 16-20 septembre 1995.
32. Ryan R, Diamond S, DeBussey S, Due D. The efficacy and tolerability of sumatriptan 5, 10 and 20mg nasal sprays in the acute treatment of repeated attacks of migraine. Affiche présentée à la 7^e conférence internationale sur les céphalées, Toronto, 16-20 septembre 1995.
33. Salonen R, Ashford E, Dahlof C, Dawson R, Gilhus NE, Luben V *et al*. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. International Intranasal Sumatriptan Study Group. *J Neurol* 1994; 241(8):463-469.
34. Sargent J, Kirchner JR, Davis R, Kirkhart B. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: results of a multicenter study. *Neurology* 1995; 45 (Suppl 7): S10-S14.
35. Sutherland JM, Eadie MJ. Cluster headache. *Res Clin Stud Headache* 1970; 3:92-125.
36. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31(5):314-322.
37. The Oral Sumatriptan Dose-Defining Study Group. Sumatriptan-an oral dose-defining study. *Eur Neurol* 1991; 31(5):300-305.
38. The Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group. Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31(5):306-313.
39. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325(5):316-321.
40. The Sumatriptan Auto-Injector Study Group. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device. *Eur Neurol* 1991; 31(5):323-331.
41. Visser WH, de Vriend R, Jaspers N, Ferrari M. Sumatriptan in clinical practice: A 2-year review of 453 migraine patients. *Neurology* 1996;47(1):46-51.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **IMITREX DF^{MC}** (comprimés de succinate de sumatriptan)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'IMITREX DF^{MC} en comprimés pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre IMITREX DF^{MC} en comprimés. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'IMITREX DF^{MC}. Ne jetez pas ce dépliant avant d'avoir fini de prendre votre médicament. Vous pourriez vouloir le consulter de nouveau. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Le nom de votre médicament est IMITREX DF^{MC} (succinate de sumatriptan) en comprimés. Il ne peut être obtenu que sur ordonnance. La décision d'utiliser IMITREX DF^{MC} en comprimés doit être prise par vous et par votre médecin, compte tenu de vos préférences et de votre état de santé. Si vous présentez des facteurs de risque de maladie du cœur (p. ex., hypertension, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie du cœur, ou si vous êtes une femme ménopausée ou un homme de plus de 40 ans), vous devez le dire à votre médecin, qui évaluera votre état cardiovasculaire pour déterminer si IMITREX DF^{MC} en comprimés vous convient.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

IMITREX DF^{MC} en comprimés sert à soulager les maux de tête et autres symptômes associés à une crise migraineuse.

IMITREX DF^{MC} en comprimés ne doit pas être utilisé de façon continue pour prévenir ou pour espacer les crises. N'utilisez IMITREX DF^{MC} en comprimés que pour traiter une crise migraineuse en cours.

Les effets de ce médicament :

Les migraines seraient causées par une dilatation (gonflement) des vaisseaux sanguins dans la tête. IMITREX DF^{MC}, en rétrécissant ces vaisseaux, soulage les symptômes de la migraine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas IMITREX DF^{MC} en comprimés si :

- vous êtes allergique au sumatriptan ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition des comprimés IMITREX DF^{MC} (voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants sont : »);
- vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou vous présentez des signes ou des symptômes d'une maladie cardiaque;
- vous souffrez d'hypertension (haute pression);

- vous prenez, ou vous avez pris récemment (dans les 2 semaines), un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO);
- vous prenez, ou vous avez pris récemment (dans les 24 heures), un médicament contenant de l'ergotamine ou ses dérivés ou un autre triptan pour traiter une migraine;
- vous souffrez d'une maladie du foie sévère.

IMITREX DF^{MC} en comprimés ne doit pas être utilisé pour traiter d'autres types de maux de tête qui sont différents des crises de migraine.

L'ingrédient médicinal est :

Le succinate de sumatriptan.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Le bicarbonate de sodium, la cellulose microcristalline, le croscarmellose sodique, le dioxyde de titane, l'hydroxypropylméthyl cellulose, l'oxyde de fer rouge (100 mg seulement), le phosphate dicalcique anhydre, le stéarate de magnésium et la triacétine.

Les comprimés IMITREX DF^{MC} ne renferment pas d'éthanol, de gluten, de lactose, de sulfite ni de tartrazine.

La présentation :

IMITREX DF^{MC} est offert en comprimés pelliculés de 100 mg (roses), de 50 mg (blancs) et de 25 mg (blancs), sous emballages-coques de 6 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser IMITREX DF^{MC} en comprimés si :

- vous êtes enceinte ou pensez l'être; vous essayez de devenir enceinte; vous utilisez une méthode de contraception inadéquate; ou vous allaitez.
- vous avez des douleurs à la poitrine, une maladie du cœur, des essoufflements ou des battements de cœur irréguliers; vous avez déjà eu une crise cardiaque ou vous souffrez d'angine de poitrine.
- vous présentez des facteurs de risque de maladie du cœur (p. ex., hypertension, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie du cœur, femme ménopausée, homme de plus de 40 ans).
- vous avez déjà été obligé de cesser de prendre ce médicament ou tout autre médicament en raison d'une allergie ou d'autres problèmes ou vous êtes allergique aux médicaments contenant un sulfamide.
- vous prenez des médicaments, y compris des médicaments contre la migraine comme un autre triptan, un agoniste des récepteurs 5-HT₁ ou un produit contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide.
- vous avez déjà eu de la difficulté à bouger un côté de votre

corps lorsque vous avez un mal de tête.

- vous avez déjà été atteint d'un accident vasculaire cérébral, d'ischémie cérébrale transitoire ou du syndrome de Raynaud.
- vous avez moins de 18 ans.
- vous avez plus de 65 ans.
- vous prenez un médicament contre la dépression (p. ex., lithium, inhibiteur de la monoamine-oxydase, inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]).
- vous avez déjà eu, ou vous avez présentement, une maladie du foie ou des reins.
- vous avez eu par le passé ou il vous arrive encore d'avoir des crises d'épilepsie ou des convulsions.
- ce mal de tête est différent de vos crises de migraine habituelles.

IMITREX DF^{MC} en comprimés ne doit pas être utilisé de façon continue pour prévenir ou pour espacer les crises. N'utilisez IMITREX DF^{MC} que pour traiter une crise migraineuse en cours.

Si vous prenez trop souvent des comprimés IMITREX DF^{MC}, cela pourrait aggraver vos maux de tête. Si c'est le cas, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre les comprimés IMITREX DF^{MC}.

Emploi d'IMITREX DF^{MC} en comprimés durant la grossesse

Ne prenez pas IMITREX DF^{MC} en comprimés si vous êtes enceinte, si vous croyez l'être ou si vous tentez de le devenir, ou encore si vous n'utilisez pas une méthode contraceptive appropriée, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas IMITREX DF^{MC} en comprimés si vous prenez, ou si vous avez pris récemment (au cours des deux dernières semaines), un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou un médicament contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot (dihydroergotamine ou méthysergide, p. ex.) ou d'autres triptans dans les dernières 24 heures.

Avant de commencer à prendre IMITREX DF^{MC} en comprimés, vous devez informer votre médecin si vous prenez, ou avez pris récemment, d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre, y compris produits naturels ou remèdes à base de plantes médicinales), surtout des antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou certains agents tricycliques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

L'étiquette du flacon ou le dépliant inclus devrait indiquer combien de fois vous devez prendre votre médicament, ainsi que la dose. Si tel n'est pas le cas ou si vous n'êtes pas sûr, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien. Ne dépassez JAMAIS la dose prescrite et ne prenez pas votre médicament plus souvent que prescrit.

Dose habituelle :

Adultes : Prenez le médicament en suivant les directives de votre médecin. Si le premier comprimé ne soulage pas votre mal de tête, ne prenez pas une autre dose de sumatriptan pour traiter la même crise. Vous pouvez cependant prendre des analgésiques autres que des préparations à base d'ergotamine pour soulager votre douleur. IMITREX DF^{MC} peut être utilisé pour traiter des crises subséquentes. IMITREX DF^{MC} en comprimés peut être pris à n'importe quel moment au cours de la migraine.

Si vos symptômes réapparaissent et que cela fait au moins 2 heures que vous avez pris la première dose, vous pouvez prendre un deuxième comprimé.

Ne prenez pas plus de 200 mg par période de 24 heures.

IMITREX DF^{MC} en comprimés peut être pris avec ou sans nourriture. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Il ne doit pas être écrasé, mâché ni fractionné.

Surdose :

Si vous avez pris plus de médicament que vous deviez, communiquez immédiatement avec votre médecin ou avec le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison le plus près de chez vous.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, IMITREX DF^{MC} en comprimés peut entraîner des effets secondaires. Mais vous pourriez ne pas en éprouver du tout. Chez la plupart des personnes, les effets secondaires sont le plus souvent mineurs et temporaires. Cependant, certains peuvent être graves. Si vous présentez les effets secondaires suivants ou d'autres, consultez votre médecin.

Les effets secondaires les plus courants d'IMITREX DF^{MC} en comprimés sont les suivants :

- douleur, pression ou serrement dans une partie du corps, y compris la poitrine et la gorge
- sensation de lourdeur
- sensations inhabituelles comme des sensations d'engourdissement, de picotement, de chaleur/brûlure ou de froid
- bouffées de chaleur (rougeur passagère du visage)
- nausées ou vomissements
- étourdissements
- somnolence
- fatigue
- faiblesse

L'emploi d'IMITREX DF^{MC} en comprimés pourrait provoquer une somnolence. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine à moins d'être certain que vous n'êtes pas somnolent.

Parmi les autres effets secondaires, citons :

- des battements du cœur anormalement lents ou rapides, sensation de battements du cœur irréguliers ou puissants
- troubles visuels, habituellement temporaires (scotome, nystagmus, papillotements, diplopie).
- dystonie (tremblements ou mouvement incontrôlés)
- perte de la couleur normale des doigts et des orteils.

Si ces effets se manifestent, prévenez votre médecin la prochaine fois que vous le consulterez. Très rarement, certaines personnes ont signalé les effets secondaires plus graves suivants. Pour obtenir plus de renseignements sur ce qu'il faut faire si vous manifestez ces effets, veuillez consulter le tableau figurant à la fin de cette section.

- Douleur ou serrement dans la poitrine ou dans la gorge
- Perte de vision
- Essoufflement; respiration sifflante; serrement dans la poitrine; enflure des paupières, du visage ou des lèvres; éruption cutanée; boursoufflures
- Convulsions
- Douleurs abdominales soudaines ou intenses
- Coloration violacée persistante des mains ou des pieds.

Si vous ne vous sentez pas bien d'une façon ou d'une autre ou que vous ressentez des symptômes que vous ne comprenez pas ou qui vous inquiètent, contactez votre médecin immédiatement.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si IMITREX DF^{MC} en comprimés cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants, car ce médicament peut leur être nuisible. Gardez les comprimés dans un endroit sec et frais (de 15 à 30 °C).

Si la date limite d'utilisation de votre médicament est passée (elle est indiquée sur l'emballage), jetez-le selon les directives fournies.

Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne conservez aucun médicament, sauf s'il vous dit le contraire. Jetez votre médicament selon les directives fournies.

Rappel :

NE JAMAIS OUBLIER : Ce médicament vous est destiné. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre même si ses symptômes ressemblent aux vôtres, car ce médicament peut lui être nuisible.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : (866) 234-2345
par télécopieur (numéro sans frais) : (866) 678-6789
par courriel : cadrmpp@hc-sc.gc.ca

par courrier :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur, GlaxoSmithKline Inc.
 7333 Mississauga Road
 Mississauga, Ontario

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Sensations inhabituelles comme des sensations d'engourdissement, de picotement, de chaleur ou de froid; douleur, lourdeur ou pression dans n'importe quelle partie du corps y compris la poitrine et la gorge	✓		
Très rare	Symptômes d'une crise cardiaque [douleur à la poitrine, transpiration, essoufflement]			✓
Très rare	Battements du cœur anormalement lents ou rapides ou sensation de battements du cœur irréguliers ou puissants	✓		
Très rare	Réactions allergiques [essoufflement, respiration sifflante soudaine, serrement à la poitrine, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée avec boursoufflure ou urticaire]			✓
Très rare	Convulsions [perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables (« crise »)]			✓
Très rare	Douleur abdominale basse et/ou saignement rectal sévère			✓
Très rare	Phénomène de Raynaud [coloration violacée persistante des mains et des pieds]			✓
Très rare	Perte de vision		✓	✓

L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 23 juillet 2007

©2007 GlaxoSmithKline. Tous droits réservés.
M^CIMITREX DF est une marque de commerce, utilisée sous
licence par GlaxoSmithKline Inc.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **IMITREX®**

(solution injectable de succinate de sumatriptan)
solution injectable par voie sous-cutanée avec auto-injecteur

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'IMITREX® en solution injectable pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre IMITREX® en solution injectable. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'IMITREX®. Ne jetez pas ce dépliant avant d'avoir fini de prendre votre médicament. Vous pourriez vouloir le consulter de nouveau. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Le nom de votre médicament est IMITREX® (succinate de sumatriptan) en solution injectable. Il ne peut être obtenu que sur ordonnance. La décision d'utiliser IMITREX® en solution injectable doit être prise par vous et par votre médecin, compte tenu de vos préférences et de votre état de santé. Si vous présentez des facteurs de risque de maladie du cœur (p. ex., hypertension, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie du cœur, ou si vous êtes une femme ménopausée ou un homme de plus de 40 ans), vous devez le dire à votre médecin, qui évaluera votre état cardiovasculaire pour déterminer si IMITREX® en solution injectable vous convient.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

IMITREX® en solution injectable sert à soulager les maux de tête et autres symptômes associés à une crise migraineuse. **IMITREX® en solution injectable ne doit pas être utilisé de façon continue pour prévenir ou pour espacer les crises. N'utilisez IMITREX® en solution injectable que pour traiter une crise migraineuse en cours.**

Les effets de ce médicament :

Les migraines seraient causées par une dilatation (gonflement) des vaisseaux sanguins dans la tête. IMITREX®, en rétrécissant ces vaisseaux, soulage les symptômes de la migraine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas IMITREX® en solution injectable si :

- vous êtes allergique au sumatriptan ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition d'IMITREX® en solution injectable (voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants sont : »);
- vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou vous

présentez des signes ou des symptômes d'une maladie cardiaque;

- vous souffrez d'hypertension (haute pression);
- vous prenez, ou vous avez pris récemment (dans les 2 semaines), un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO);
- vous prenez, ou vous avez pris récemment (dans les 24 heures), un médicament contenant de l'ergotamine ou ses dérivés ou un autre triptan pour traiter une migraine;
- vous souffrez d'une maladie du foie sévère.

IMITREX® en solution injectable ne doit pas être utilisé pour traiter d'autres types de maux de tête qui sont différents des crises de migraine.

IMITREX® en solution injectable ne doit pas être administré par voie intraveineuse, mais seulement dans les tissus situés sous la peau (sur la face externe de la cuisse ou partie supérieure du bras).

L'ingrédient médicinal est :

Le succinate de sumatriptan.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Une solution de chlorure de sodium.

IMITREX® en solution injectable ne renferme pas d'éthanol, de gluten, de lactose, de sulfite ni de tartrazine.

La présentation :

IMITREX® en solution injectable (6 mg; volume total de 0,5 mL) est offert en seringues préremplies placées dans un étui jetable muni d'un sceau d'inviolabilité. La trousse d'auto-injection, appelée Système STATdose IMITREX®, contient deux seringues préremplies ainsi qu'un auto-injecteur appelé Stylo injecteur STATdose IMITREX®. L'emballage de recharge contient deux seringues préremplies dans une boîte en carton.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser IMITREX® en solution injectable si :

- vous êtes enceinte ou pensez l'être; vous essayez de devenir enceinte; vous utilisez une méthode de contraception inadéquate; ou vous allaitez.
- vous avez des douleurs à la poitrine, une maladie du cœur, des essoufflements ou des battements de cœur irréguliers; vous avez déjà eu une crise cardiaque ou vous souffrez d'angine de poitrine.
- vous présentez des facteurs de risque de maladie du cœur (p. ex., hypertension, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie du cœur, femme ménopausée, homme de plus de 40 ans).

- vous avez déjà été obligé de cesser de prendre ce médicament ou tout autre médicament en raison d'une allergie ou d'autres problèmes ou vous êtes allergique aux médicaments contenant un sulfamide.
- vous prenez des médicaments, y compris des médicaments contre la migraine comme un autre triptan, un agoniste des récepteurs 5-HT₁ ou un produit contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide.
- vous avez déjà eu de la difficulté à bouger un côté de votre corps lorsque vous avez un mal de tête.
- vous avez déjà été atteint d'un accident vasculaire cérébral, d'ischémie cérébrale transitoire ou du syndrome de Raynaud.
- vous avez moins de 18 ans.
- vous avez plus de 65 ans.
- vous prenez un médicament contre la dépression (p. ex., lithium, inhibiteur de la monoamine-oxydase, inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]).
- vous avez déjà eu ou vous avez présentement une maladie du foie ou des reins.
- vous avez eu par le passé ou il vous arrive encore d'avoir des crises d'épilepsie ou des convulsions.
- ce mal de tête est différent de vos crises de migraine habituelles.

IMITREX[®] en solution injectable doit pas être utilisé de façon continue pour prévenir ou pour espacer les crises. N'utilisez IMITREX[®] en solution injectable que pour traiter une crise migraineuse en cours.

Si vous prenez trop souvent IMITREX[®] en solution injectable, cela pourrait aggraver vos maux de tête. Si c'est le cas, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre IMITREX[®] en solution injectable.

Emploi d'IMITREX[®] en solution injectable durant la grossesse

Ne prenez pas IMITREX[®] en solution injectable si vous êtes enceinte, si vous croyez l'être ou si vous tentez de le devenir, ou encore si vous n'utilisez pas une méthode contraceptive appropriée, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas IMITREX[®] en solution injectable si vous prenez, ou si vous avez pris récemment (au cours des deux dernières semaines), un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou un médicament contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot (dihydroergotamine ou méthysergide, p. ex.) ou d'autres triptans dans les dernières 24 heures.

Avant de commencer à prendre IMITREX[®] en solution injectable, vous devez informer votre médecin si vous prenez, ou avez pris récemment, d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre, y compris produits naturels ou remèdes à base de plantes médicinales), surtout des antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou certains agents tricycliques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

L'étiquette du flacon ou le feuillet inclus devrait indiquer combien de fois vous devez prendre votre médicament, ainsi que la dose. Si tel n'est pas le cas ou si vous n'êtes pas sûr, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien. Ne dépassez JAMAIS la dose prescrite et ne prenez pas votre médicament plus souvent que prescrit.

Dose habituelle :

IMITREX[®] en solution injectable est présenté en seringues préremplies qui doivent être utilisées uniquement avec l'auto-injecteur appelé Stylo injecteur STATdose IMITREX[®]. Avant d'utiliser le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®], consultez les directives d'utilisation qui vous indiquent comment le charger et comment vous débarrasser des seringues vides.

Adultes : La dose habituelle est de 6 mg (une seule injection) dans les tissus situés sous la peau (face externe de la cuisse ou partie supérieure du bras).

IMITREX[®] en solution injectable peut être pris à n'importe quel moment au cours de la migraine.

Si votre mal de tête ne disparaît pas après la première injection, n'utilisez pas d'autres doses de sumatriptan pour traiter la même crise. Vous pouvez cependant prendre des analgésiques, autres que des préparations à base d'ergotamine, pour soulager la douleur. Le sumatriptan peut être utilisé pour traiter des crises subséquentes.

Si les symptômes reviennent, vous pouvez effectuer une seconde injection (6 mg) à condition qu'il se soit écoulé une (1) heure depuis la première injection. Vous ne devez pas recevoir plus de deux injections (2 x 6 mg) par période de 24 heures.

Surdose :

Si vous avez pris plus de médicament que vous deviez, communiquez immédiatement avec votre médecin ou avec le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison le plus près de chez vous.

DIRECTIVES D'UTILISATION DE LA TROUSSE D'AUTO-INJECTION SYSTÈME STATDOSE IMITREX[®]

Ce feuillet vous explique comment utiliser le Système STATdose IMITREX[®]. Veuillez le lire plusieurs fois avant d'entreprendre la première étape. Si vous avez des questions, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne chargez pas le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] avant d'être prêt à faire une injection. Gardez le Système STATdose IMITREX[®] hors de la portée des enfants.

Les composantes du Système

L'étui à cartouches bleu contient deux cartouches de seringue qui s'insèrent dans le boîtier gris pour vous faciliter la tâche (figure 1). Le Stylo injecteur STATdose IMITREX® permet d'injecter automatiquement le médicament contenu dans une cartouche de seringue. Il ne faut pas toucher le bouton bleu à l'extrémité du Stylo injecteur STATdose IMITREX® avant d'être prêt à injecter une dose. Des étuis à cartouches de rechange sont offerts séparément.



Comment charger l'étui à cartouches

Ouvrez le couvercle du boîtier. Le Stylo injecteur STATdose IMITREX® est déjà en place (figure 2).



- Retirez l'étui à cartouches de son emballage. N'ENLEVEZ PAS LES SCEAUX D'INVIOABILITÉ. Enfoncez l'étui à cartouches dans le boîtier en le faisant glisser doucement jusqu'à ce que vous entendiez un déclic (figures 3a et 3b).



- L'étui à cartouches est bien en place lorsque vous voyez les boutons bleus dans les trous se trouvant de part et d'autre du boîtier gris. Refermez le couvercle.

Comment charger le Stylo injecteur STATdose IMITREX®

Ne chargez pas le Stylo injecteur STATdose IMITREX® avant d'être prêt à faire une injection.

- Ouvrez le boîtier.
N.B. : N'utilisez pas de cartouche dont le sceau d'invioabilité est brisé ou absent.
- Retirez le sceau d'invioabilité de l'une des deux cartouches. Jetez le sceau et ouvrez le capuchon de la cartouche (figure 4).



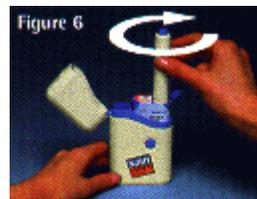
ATTENTION : IL NE FAUT PAS TOUCHER LE BOUTON BLEU À L'EXTRÉMITÉ DU STYLO INJECTEUR STATDOSE IMITREX® AVANT D'ÊTRE PRÊT À INJECTER UNE DOSE.

- Prenez le Stylo injecteur STATdose IMITREX® par la partie du haut portant des rainures. Retirez-le du boîtier (figure 5).

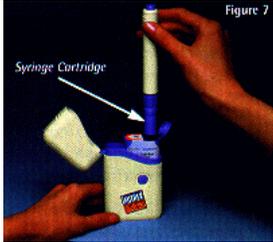


N.B. : Le mécanisme de ressort du Stylo injecteur STATdose IMITREX® est déjà enclenché et le stylo est prêt à être utilisé lorsque vous le sortez du boîtier. Si la tige de piston blanche apparaît au bas du Stylo injecteur STATdose IMITREX®, vous devez remettre le stylo dans le boîtier et l'enfoncer fermement jusqu'à ce que vous entendiez un déclic. Retirez ensuite le stylo du boîtier.

- Pour charger la cartouche de seringue, insérez le Stylo injecteur STATdose IMITREX® dans l'étui à cartouches, puis tournez-le dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il ne tourne plus (environ un demi-tour) (figure 6).

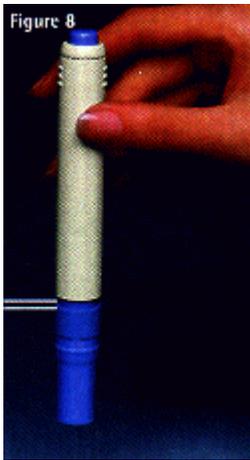


- En le tenant par la partie rainurée, sortez le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] du boîtier en le tirant vers le haut. Il pourrait y avoir un peu de résistance. À nouveau, faites attention de ne pas appuyer sur le bouton bleu du stylo (figure 7).



- Le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] est maintenant chargé et prêt à être utilisé.
- N'essayez pas de remettre le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] chargé dans le boîtier car cela endommagerait l'aiguille.

N.B. : Le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] est doté d'un dispositif de sécurité qui permet d'éviter le déclenchement accidentel. Il ne fonctionnera que s'il est appuyé sur la peau et que la section grise a glissé par-dessus la partie bleue (figure 8).



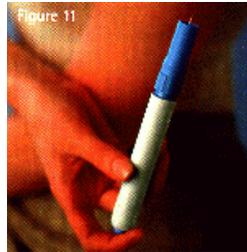
Comment utiliser le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®]

- Tout d'abord, choisissez comme site d'injection une partie de votre corps qui a suffisamment de graisse (par exemple, la face externe de votre cuisse ou la partie supérieure de votre bras).
- Nettoyez la peau à l'endroit où vous allez faire l'injection.
- Pour injecter le médicament, appuyez le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] chargé contre la peau de telle sorte que la section grise glisse par-dessus la partie bleue. Cela désamorce le dispositif de sécurité.

- Tout en tenant le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] contre la peau, appuyez fermement sur le bouton bleu. Ne bougez pas le stylo pendant au moins 5 secondes. Si vous retirez le stylo trop rapidement, vous n'injecterez pas la totalité du médicament (figures 9 et 10).



- Après 5 secondes, retirez doucement le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®]. Vous pourrez voir la pointe de l'aiguille à l'extrémité du stylo. **NE TOUCHEZ PAS À L'AIGUILLE** (figure 11).



- Remplacez immédiatement la cartouche de seringue vide dans l'étui à cartouches en enfonçant le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] dans la section vide de l'étui le plus profondément possible (figure 12). Tournez ensuite le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (environ un demi-tour) jusqu'à ce que vous puissiez libérer le stylo de la cartouche (figure 13).





- Retirez le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] vide de l'étui à cartouches et refermez le capuchon de la cartouche de seringue vide.

N.B. : Comme le stylo a maintenant été utilisé, la tige de piston blanche apparaîtra au bas du stylo.

- Remettez le Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] dans le boîtier et enfoncez-le fermement jusqu'à ce que vous entendiez un déclic.
- Fermez le couvercle du boîtier. Si le couvercle ne ferme pas, c'est que le stylo n'est pas prêt pour la prochaine utilisation. Enfoncez le stylo jusqu'à ce que le déclic se fasse entendre et refermez le couvercle (figure 14).

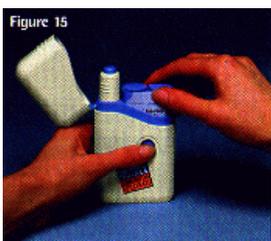


N.B. : Le déclic indique que le mécanisme de ressort du Stylo injecteur STATdose IMITREX[®] est bien enclenché pour la prochaine utilisation.

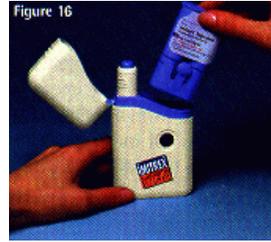
- Une fois les deux cartouches de seringue utilisées, retirez l'étui à cartouches et jetez-le.
- N'ESSAYEZ JAMAIS DE RÉUTILISER UNE CARTOUCHE DE SERINGUE.

Comment retirer l'étui à cartouches vides

- Une fois les deux cartouches utilisées, vous pouvez retirer l'étui à cartouches du boîtier (figure 15).



- Ouvrez le couvercle du boîtier.
- D'une seule main, tenez le boîtier tout en appuyant sur les deux boutons bleus situés de part et d'autre du boîtier.
- De l'autre main, retirez doucement l'étui à cartouches du boîtier. Une fois replacées dans leur étui protecteur, les cartouches de seringue vides peuvent être jetées sans risque de piqûre accidentelle ou d'usage non approuvé (figure 16). Vous pouvez maintenant insérer un nouvel étui à cartouches.



PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, IMITREX[®] en solution injectable peut entraîner des effets secondaires. Mais vous pourriez ne pas en éprouver du tout. Chez la plupart des personnes, les effets secondaires sont le plus souvent mineurs et temporaires. Cependant, certains peuvent être graves. Si vous présentez les effets secondaires suivants ou d'autres, consultez votre médecin.

Les effets secondaires les plus courants d'IMITREX[®] en solution injectable sont les suivants :

- douleur, pression ou serrement dans une partie du corps, y compris la poitrine et la gorge
- sensation de lourdeur
- sensations inhabituelles comme des sensations d'engourdissement, de picotement, de chaleur/brûlure ou de froid
- bouffées de chaleur (rougeur passagère du visage)
- nausées ou vomissements
- étourdissements
- somnolence
- fatigue
- faiblesse
- rougeur au point d'injection, mais durant moins d'une heure

L'emploi d'IMITREX[®] en solution injectable pourrait provoquer une somnolence. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine à moins d'être certain que vous n'êtes pas somnolent.

Parmi les autres effets secondaires, citons :

- des battements du cœur anormalement lents ou rapides, une sensation de battements du cœur irréguliers ou puissants
- troubles visuels, habituellement temporaires (scotome, nystagmus, papillotements, diplopie)
- dystonie (tremblements ou mouvements incontrôlés)
- perte de la coloration normale des doigts et des orteils.

Si ces effets se manifestent, prévenez votre médecin la prochaine fois que vous le consulterez.

Très rarement, certaines personnes ont signalé les effets secondaires plus graves suivants. Pour obtenir plus de renseignements sur ce qu'il faut faire si vous manifestez ces effets, veuillez consulter le tableau figurant à la fin de cette section.

- Douleur ou serrement dans la poitrine ou dans la gorge
- Perte de vision
- Essoufflement, respiration sifflante, serrement dans la poitrine; enflure des paupières, du visage ou des lèvres; éruption cutanée; boursoufflures
- Convulsions
- Douleurs abdominales soudaines ou intenses
- Coloration violacée persistante des mains ou des pieds.

Si vous ne vous sentez pas bien d'une façon ou d'une autre ou que vous ressentez des symptômes que vous ne comprenez pas ou qui vous inquiètent, contactez votre médecin immédiatement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Sensations inhabituelles comme des sensations d'engourdissement, de picotement, de chaleur ou de froid; douleur, lourdeur ou pression dans n'importe quelle partie du corps y compris la poitrine et la gorge	✓		
Fréquent	Douleur ou sensations de picotement, de chaleur ou de pression dans n'importe quelle partie du corps	✓		
Très rare	Symptômes d'une crise cardiaque [douleur à la poitrine, transpiration, essoufflement]			✓
Très rare	Battements du cœur anormalement lents ou rapides ou sensation de battements du cœur irréguliers ou puissants	✓		
Très rare	Réactions allergiques [essoufflement, respiration sifflante soudaine, serrement à la poitrine, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée avec boursoufflure ou urticaire]			✓
Très rare	Convulsions [perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables (« crise »)]			✓
Très rare	Douleur abdominale basse et/ou saignement rectal sévère			✓
Très rare	Phénomène de Raynaud [coloration violacée persistante des mains et des pieds]			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
Très rare	Perte de vision		✓	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si IMITREX® en solution injectable cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants, car ce médicament peut leur être nuisible.

Conservez vos seringues à l'abri de la chaleur et de la lumière qui peuvent altérer votre médicament. Conservez toujours votre médicament injectable dans son boîtier à une température de 2 à 30 °C.

Si la date limite d'utilisation de votre médicament est passée (elle est indiquée sur l'emballage), jetez-le selon les directives fournies. Ne jetez pas votre Stylo injecteur STATdose IMITREX®.

Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne conservez aucun médicament, sauf s'il vous dit le contraire. Jetez votre médicament selon les directives fournies.

Rappel

N'oubliez pas : ce médicament vous est destiné. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre même si ses symptômes ressemblent aux vôtres, car ce médicament peut lui être nuisible.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur,
GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga, Ontario
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.
Dernière révision : 24 octobre 2007

©2007 GlaxoSmithKline. Tous droits réservés.

®IMITREX est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

Stylo injecteur STATdose IMITREX® et Système STATdose IMITREX® sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : (866) 234-2345
par télécopieur (numéro sans frais) : (866) 678-6789
par courriel : cadrmpp@hc-sc.gc.ca

par courrier :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR**

**PrIMITREX®
(vaporisation nasale de sumatriptan)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'IMITREX® en vaporisation nasale pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre IMITREX® en vaporisation nasale. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'IMITREX® en vaporisation nasale. Ne jetez pas ce dépliant avant d'avoir fini de prendre votre médicament. Vous pourriez vouloir le consulter de nouveau. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Le nom de votre médicament est IMITREX® (sumatriptan) en vaporisation nasale. Il ne peut être obtenu que sur ordonnance. La décision d'utiliser IMITREX® en vaporisation nasale doit être prise par vous et par votre médecin, compte tenu de vos préférences et de votre état de santé. Si vous présentez des facteurs de risque de maladie du cœur (p. ex., hypertension, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie du cœur, ou si vous êtes une femme ménopausée ou un homme de plus de 40 ans), vous devez le dire à votre médecin, qui évaluera votre état cardiovasculaire pour déterminer si IMITREX® en vaporisation nasale vous convient.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

IMITREX® en vaporisation nasale sert à soulager les maux de tête et autres symptômes associés à une crise migraineuse. **IMITREX® en vaporisation nasale ne doit pas être utilisé de façon continue pour prévenir ou pour espacer les crises. N'utilisez IMITREX® en vaporisation nasale que pour traiter une crise migraineuse en cours.**

Les effets de ce médicament :

Les migraines seraient causées par une dilatation (gonflement) des vaisseaux sanguins dans la tête. IMITREX®, en rétrécissant ces vaisseaux, soulage les symptômes de la migraine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas IMITREX® en vaporisation nasale si :

- vous êtes allergique au sumatriptan ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition d'IMITREX® en vaporisation nasale (voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants sont : »);
- vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou vous présentez des signes ou des symptômes d'une maladie cardiaque;
- vous souffrez d'hypertension (haute pression);

- vous prenez, ou vous avez pris récemment (dans les 2 semaines), un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO);
- vous prenez, ou vous avez pris récemment (dans les 24 heures), un médicament contenant de l'ergotamine ou ses dérivés ou un autre triptan pour traiter une migraine;
- vous souffrez d'une maladie du foie sévère.

IMITREX® en vaporisation nasale ne doit pas être utilisé pour traiter d'autres types de maux de tête qui sont différents des crises de migraine.

L'ingrédient médicinal est :

Le sumatriptan.

Les ingrédients non médicinaux sont :

L'acide sulfurique, l'eau purifiée, l'hydroxyde de sodium, le phosphate de potassium monobasique et le phosphate de sodium dibasique anhydre.

IMITREX® en vaporisation nasale ne renferme pas d'éthanol, de gluten, de lactose, de sulfite ni de tartrazine.

La présentation :

Le vaporisateur nasal IMITREX® à 5 mg et à 20 mg est conditionné dans une boîte renfermant 2 vaporisateurs. Un vaporisateur unidose fournit 5 ou 20 mg de sumatriptan.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser IMITREX® en vaporisation nasale si :

- vous êtes enceinte ou pensez l'être; vous essayez de devenir enceinte; vous utilisez une méthode de contraception inadéquate; ou vous allaitez.
- vous avez des douleurs à la poitrine, une maladie du cœur, des essoufflements ou des battements de cœur irréguliers; vous avez déjà eu une crise cardiaque ou vous souffrez d'angine de poitrine.
- vous présentez des facteurs de risque de maladie du cœur (p. ex., hypertension, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie du cœur, femme ménopausée, homme de plus de 40 ans).
- vous avez déjà été obligé de cesser de prendre ce médicament ou tout autre médicament en raison d'une allergie ou d'autres problèmes ou vous êtes allergique aux médicaments contenant un sulfamide.
- vous prenez des médicaments, y compris des médicaments contre la migraine comme un autre triptan, un agoniste des récepteurs 5-HT₁ ou un produit contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide.
- vous avez déjà eu de la difficulté à bouger un côté de votre corps lorsque vous avez un mal de tête.
- vous avez déjà été atteint d'un accident vasculaire cérébral,

d'ischémie cérébrale transitoire ou du syndrome de Raynaud.

- vous avez moins de 18 ans.
- vous avez plus de 65 ans.
- vous prenez un médicament contre la dépression (p. ex., lithium, inhibiteur de la monoamine-oxydase, inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]).
- vous avez déjà eu, ou vous avez présentement, une maladie du foie ou des reins.
- vous avez eu par le passé ou il vous arrive encore d'avoir des crises d'épilepsie ou des convulsions.
- ce mal de tête est différent de vos crises de migraine habituelles.

IMITREX[®] en vaporisation nasale ne doit pas être utilisé de façon continue pour prévenir ou pour espacer les crises. N'utilisez IMITREX[®] en vaporisation nasale que pour traiter une crise migraineuse en cours.

Si vous prenez trop souvent IMITREX[®] en vaporisation nasale, cela pourrait aggraver vos maux de tête. Si c'est le cas, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre IMITREX[®] en vaporisation nasale.

Emploi d'IMITREX[®] en vaporisation nasale durant la grossesse

Ne prenez pas IMITREX[®] en vaporisation nasale si vous êtes enceinte, si vous croyez l'être ou si vous tentez de le devenir, ou encore si vous n'utilisez pas une méthode contraceptive appropriée, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas IMITREX[®] en vaporisation nasale si vous prenez, ou si vous avez pris récemment (au cours des deux dernières semaines), un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO) ou un médicament contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot (dihydroergotamine ou méthysergide, p. ex.) ou d'autres triptans dans les dernières 24 heures.

Avant de commencer à prendre IMITREX[®] en vaporisation nasale, vous devez informer votre médecin si vous prenez, ou avez pris récemment, d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre, y compris produits naturels ou remèdes à base de plantes médicinales), surtout des antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou certains agents tricycliques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

L'étiquette du flacon ou le feuillet inclus devrait indiquer combien de fois vous devez prendre votre médicament, ainsi que la dose. Si tel n'est pas le cas ou si vous n'êtes pas sûr, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien. Ne dépassez JAMAIS la dose prescrite et ne prenez pas votre médicament plus souvent que prescrit.

Dose habituelle :

VAPORISATION NASALE :

N'AMORCEZ PAS ce vaporisateur en vaporisant dans l'air avant usage. À la différence de certains autres vaporisateurs nasaux que vous avez peut-être utilisés, IMITREX[®] en vaporisation nasale est prêt à utiliser.

Adultes : utiliser une vaporisation dans une narine SEULEMENT, tel que prescrit par votre médecin. Si la première dose par voie nasale ne soulage pas votre céphalée, ne prenez pas une autre dose de sumatriptan pour la même crise. Vous pouvez, cependant, prendre des analgésiques autres que les préparations à base d'ergotamine pour soulager la douleur. Le sumatriptan peut être utilisé pour des crises subséquentes.

IMITREX[®] en vaporisation nasale peut être pris à n'importe quel moment au cours de la migraine.

Une deuxième vaporisation nasale peut être administrée si les symptômes réapparaissent, à condition qu'une période de 2 heures se soit écoulée depuis la dernière dose. Ne pas prendre plus de 40 mg sur une période de 24 heures.

Surdose :

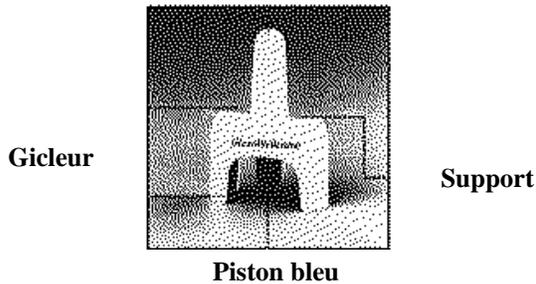
Si vous avez pris plus de médicament que vous deviez, communiquez immédiatement avec votre médecin ou avec le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison le plus près de chez vous.

COMMENT UTILISER VOTRE VAPORISATEUR NASAL IMITREX[®]

Coffret du vaporisateur nasal IMITREX[®]

- Votre vaporisateur nasal IMITREX[®] est présenté dans une boîte renfermant les dispositifs individuellement scellés sous emballage-coque. Chaque dispositif renferme une dose d'IMITREX[®].
- N'ouvrez pas une coque avant que vous ne soyez prêt à l'utiliser. Chaque vaporisateur nasal est scellé dans une coque destinée à le protéger du bris et de la poussière. Si vous le transportez après l'avoir retiré de son emballage ou après avoir percé la coque, le dispositif pourrait être défectueux lorsque vous aurez à l'utiliser.
- Gardez votre vaporisateur nasal IMITREX[®] dans la boîte. Elle contribue à le protéger de la lumière et des altérations. Si vous ne voulez transporter qu'un seul vaporisateur avec vous, vous pouvez diviser l'emballage-coque en deux.
- Placez ce feuillet de renseignements dans un endroit sûr. Il montre comment utiliser votre vaporisateur et vous donne d'autres renseignements utiles sur votre médicament.

Le vaporisateur nasal IMITREX[®] comporte trois parties :



Le gicleur : C'est la partie que vous mettez dans la narine. Le médicament pulvérisé sort par un petit trou dans la partie supérieure.

Le support : C'est la partie que vous tenez lorsque vous utilisez le vaporisateur.

Le piston bleu : Lorsque vous pressez sur le piston, toute la dose est pulvérisée dans votre narine. Le piston ne fonctionne qu'une fois. Il ne faut donc pas appuyer dessus avant d'avoir placé le gicleur dans la narine, sinon vous gaspillez la dose.

Comment utiliser le vaporisateur nasal IMITREX[®]

Ne retirez pas le vaporisateur nasal de l'emballage-coque avant d'être prêt à l'utiliser.

- Mouchez-vous si vous sentez que votre nez est bouché.



- Ouvrez un emballage-coque et retirez le vaporisateur nasal.
- Tenez le vaporisateur délicatement avec les doigts et le pouce comme l'indique l'illustration. N'APPUYEZ PAS encore sur le piston bleu.



- Bloquez une narine en appuyant fermement le doigt sur le côté du nez, et respirez doucement par la bouche.



- Placez le gicleur du vaporisateur nasal dans l'autre narine aussi profondément que possible sans que vous vous sentiez mal à l'aise.
- Gardez la tête droite en regardant devant vous, et fermez la bouche. Ne penchez pas la tête et ne vous allongez pas.
- Commencez à inspirer doucement par le nez et, en même temps, pressez le piston bleu fermement avec le pouce. Toute la dose pénétrera dans le nez.

N.B. Le piston peut sembler un peu rigide et il se peut que vous entendiez un déclic.

- Maintenez la tête droite en regardant devant vous; inspirez doucement par le nez et expirez par la bouche pendant 10 à 20 secondes. ÉVITEZ DE RESPIRER TROP PROFONDÉMENT pour permettre au médicament de rester dans le nez et d'être absorbé. Au même moment, retirez le dispositif et dégagez l'autre narine.
- Il est possible que l'intérieur du nez semble humide et que vous remarquiez un léger arrière-goût après utilisation du vaporisateur. Tout cela est normal et disparaîtra rapidement.
- Votre vaporisateur nasal est maintenant vide. Il faut en disposer de façon sécuritaire et hygiénique.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, IMITREX[®] en vaporisation nasale peut entraîner des effets secondaires. Mais vous pourriez ne pas en éprouver du tout. Chez la plupart des personnes, les effets secondaires sont le plus souvent mineurs et temporaires. Cependant, certains peuvent être graves. Si vous présentez les effets secondaires suivants ou d'autres, consultez votre médecin.

Les effets secondaires les plus courants d'IMITREX[®] en vaporisation nasale sont les suivants :

- douleur, pression ou serrement dans une partie du corps, y compris la poitrine et la gorge
- sensation de lourdeur

- sensations inhabituelles comme des sensations d'engourdissement, de picotement, de chaleur/brûlure ou de froid
- bouffées de chaleur (rougeur passagère du visage)
- nausées ou vomissements
- étourdissements
- somnolence
- fatigue
- faiblesse
- léger arrière-goût après utilisation du vaporisateur nasal qui est normal et qui disparaîtra rapidement.

L'emploi d'IMITREX® en vaporisation nasale pourrait provoquer une somnolence. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine à moins d'être certain que vous n'êtes pas somnolent.

Parmi les autres effets secondaires, citons :

- des battements du cœur anormalement lents ou rapides, sensation de battements du cœur irréguliers ou puissants
- troubles visuels, habituellement temporaires (scotome, nystagmus, papillotements, diplopie).
- dystonie (tremblements ou mouvement incontrôlés)
- perte de la coloration normale des doigts et des orteils.

Si ces effets se manifestent, prévenez votre médecin la prochaine fois que vous le consulterez.

Très rarement, certaines personnes ont signalé les effets secondaires plus graves suivants. Pour obtenir plus de renseignements sur ce qu'il faut faire si vous présentez ces effets, consultez le tableau figurant à la fin de cette section.

- Douleur ou serrement dans la poitrine ou dans la gorge
- Perte de vision
- Essoufflement; respiration sifflante; serrement dans la poitrine; enflure des paupières, du visage ou des lèvres; éruption cutanée; boursoufflures
- Convulsions
- Douleurs abdominales soudaines ou intenses
- Coloration violacée persistante des mains ou des pieds.

Si vous ne vous sentez pas bien d'une façon ou d'une autre ou que vous ressentez des symptômes que vous ne comprenez pas ou qui vous inquiètent, contactez votre médecin immédiatement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Sensations inhabituelles comme des sensations d'engourdissement, de picotement, de chaleur ou de froid; douleur, lourdeur ou pression dans n'importe quelle partie du corps y compris la poitrine et la gorge	✓		
Très rare	Symptômes d'une crise cardiaque [douleur à la poitrine, transpiration, essoufflement]			✓
Très rare	Battements du cœur anormalement lents ou rapides ou sensation de battements du cœur irréguliers ou puissants	✓		
Très rare	Réactions allergiques [essoufflement, respiration sifflante soudaine, serrement à la poitrine, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée avec boursoufflure ou urticaire]			✓
Très rare	Convulsions [perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables (« crise »)]			✓
Très rare	Douleur abdominale basse et/ou saignement rectal sévère			✓
Très rare	Phénomène de Raynaud [coloration violacée persistante des mains et des pieds]			✓
Très rare	Perte de vision		✓	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si IMITREX® en vaporisation nasale cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants, car ce médicament peut leur être nuisible.

Conservez votre vaporisateur nasal à l'abri de la chaleur et de la lumière qui peuvent altérer votre médicament. Conservez toujours votre vaporisateur nasal dans sa boîte à une température de 2 à 30 °C.

Si la date limite d'utilisation de votre médicament est passée (elle est indiquée sur l'emballage), jetez-le selon les directives fournies.

Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne conservez aucun médicament, sauf s'il vous dit le contraire. Jetez votre médicament selon les directives fournies.

Rappel

N'OUBLIEZ PAS : ce médicament vous est destiné. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à

quelqu'un d'autre même si ses symptômes ressemblent aux vôtres, car ce médicament peut lui être nuisible.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : (866) 234-2345

par télécopieur (numéro sans frais) : (866) 678-6789

par courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca

par courrier :

Centre national des EI

Division de l'information sur l'innocuité

et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Pré Tunney, IA : 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur,

7333 Mississauga Road

Mississauga, Ontario

L5N 6L4

1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 24 octobre 2007

©2007 GlaxoSmithKline. Tous droits réservés.

®IMITREX est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.