

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **SUMATRIPTAN INJECTABLE** (succinate de sumatriptan)

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

12 mg/mL (6 mg/0,5 mL)

Norme Teva

Agoniste des récepteurs 5-HT₁

Traitement de la migraine

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction :
Le 20 juin 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 147860

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	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
TOXICOLOGIE.....	26
RÉFÉRENCES.....	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	36

PrSUMATRIPTAN INJECTABLE
(succinate de sumatriptan)

6 mg de sumatriptan en solution injectable par voie sous-cutanée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Sous-cutanée	(succinate de sumatriptan) Solution injectable par voie sous-cutanée à 6 mg avec auto-injecteur	Aucun. <i>Pour une liste complète, reportez-vous à la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

SUMATRIPTAN INJECTABLE (succinate de sumatriptan) est indiqué pour le traitement aigu des crises de migraine avec ou sans aura.

SUMATRIPTAN INJECTABLE ne doit pas être utilisé pour le traitement prophylactique de la migraine ou le traitement de la migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique (voir CONTRE-INDICATIONS). L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies pour la céphalée vasculaire de Horton, qui survient surtout chez des sujets plus âgés de sexe masculin.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du succinate de sumatriptan n'ont pas été établies chez les enfants. L'utilisation de cet agent n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Gériatrie (> 65 ans)

Les données concernant l'utilisation du succinate de sumatriptan chez les personnes âgées de plus de 65 ans sont limitées. Par conséquent, l'utilisation de SUMATRIPTAN INJECTABLE n'est pas recommandée chez les personnes de ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

SUMATRIPTAN INJECTABLE (succinate de sumatriptan) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents, des symptômes ou des signes de cardiopathie ischémique, de syndrome vasculaire cérébral ou périphérique, 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 devraient pas recevoir SUMATRIPTAN INJECTABLE. 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 accidents ischémiques transitoires (AIT). Les affections vasculaires périphériques comprennent, sans y être limitées, l'angor intestinal et le syndrome de Raynaud (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Étant donné que le succinate de sumatriptan peut entraîner une hausse de la tension artérielle, ce médicament est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'hypertension grave ou non maîtrisée.

L'administration concomitante de SUMATRIPTAN INJECTABLE et d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée, de même que l'administration dans les deux semaines suivant l'arrêt d'un traitement par IMAO (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On a signalé que les médicaments renfermant de l'ergot causent une prolongation des réactions angiospastiques. Étant donné que le succinate de sumatriptan peut également causer un angiospasme coronarien et que ces effets peuvent être additifs, l'emploi de SUMATRIPTAN INJECTABLE 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 (p. ex., dihydroergotamine ou méthysergide) est contre-indiqué.

SUMATRIPTAN INJECTABLE ne doit pas être administrés aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

SUMATRIPTAN INJECTABLE est contre-indiqué chez les patients qui souffrent de migraine hémiplogique, basilaire ou ophtalmoplégique.

SUMATRIPTAN INJECTABLE est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles au sumatriptan, aux ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, reportez-vous à la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de cette monographie.

Étant donné qu'il peut provoquer un angiospasme coronarien, SUMATRIPTAN INJECTABLE ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

SUMATRIPTAN INJECTABLE (succinate de sumatriptan) ne doit être prescrit que si le diagnostic de migraine est établi avec certitude.

Céphalées vasculaires de Horton : Il n'existe pas suffisamment de données sur l'efficacité et l'innocuité du succinate de sumatriptan dans le traitement de la céphalée vasculaire de Horton, qui survient surtout chez les sujets plus âgés et de sexe masculin. Étant donné que la céphalée vasculaire de Horton suppose l'administration répétée de médicament sur une période prolongée, les renseignements posologiques fournis ici ne sont pas applicables dans ces cas.

Troubles psychomoteurs : Les patients doivent être avertis du risque de somnolence inhérent à l'administration de SUMATRIPTAN INJECTABLE. On doit également leur conseiller d'éviter les tâches qui exigent de la dextérité (p. ex., conduire un véhicule ou faire fonctionner de la machinerie) 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 ou d'autres effets cardiaques indésirables :

Le succinate de sumatriptan a été associé à une douleur ou à une oppression passagères à la poitrine et au cou qui peuvent évoquer l'angine de poitrine. Dans de rares cas, les symptômes ont été reconnus comme étant une conséquence probable d'un angiospasme coronarien ou d'une ischémie myocardique. Par ailleurs, de graves arythmies ou accidents coronariens sont parfois survenus — rarement toutefois — après utilisation de succinate de sumatriptan. SUMATRIPTAN INJECTABLE ne doit pas être administré aux patients qui souffrent de coronaropathie ischémique ou angiospastique documentée (voir CONTRE-INDICATIONS). On recommande fortement de ne pas administrer SUMATRIPTAN INJECTABLE aux patients chez qui la présence de facteurs de risque (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, femme chirurgicalement ou physiologiquement ménopausée, homme de plus de 40 ans) peut laisser soupçonner une coronaropathie jusqu'ici non diagnostiquée, 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 ne sait pas à quel point les techniques diagnostiques permettent de déceler la maladie cardiovasculaire ou la prédisposition à l'angiospasme coronarien. SUMATRIPTAN INJECTABLE ne doit pas être administré si, lors de l'évaluation cardiovasculaire du patient, les antécédents

médicaux ou les résultats d'examens électrocardiographiques cadrent avec un angiospasme coronarien ou une ischémie du myocarde (voir CONTRE-INDICATIONS).

Chez les patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie et dont l'évaluation cardiovasculaire est satisfaisante, la première dose de SUMATRIPTAN INJECTABLE doit être administrée au cabinet du médecin, ou encore 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, il faut songer à demander des électrocardiogrammes chez les patients prédisposés, immédiatement après l'administration de la première dose de SUMATRIPTAN INJECTABLE. Par ailleurs, l'absence d'effets cardiovasculaires dus au médicament lors de la première dose ne signifie pas que de tels effets ne puissent survenir lors d'une administration ultérieure.

La fonction cardiovasculaire des patients qui prennent SUMATRIPTAN INJECTABLE de façon intermittente depuis longtemps et qui présentent ou ont acquis des facteurs de risque de coronaropathie, comme ceux décrits plus haut, doit faire l'objet d'évaluations périodiques tout au long du traitement.

En cas de symptômes cadrant avec l'angine de poitrine après utilisation de SUMATRIPTAN INJECTABLE, il faut effectuer des ÉCG afin de déceler tout signe d'ischémie.

La démarche systématique décrite ci-dessus a pour objectif de réduire le risque qu'un patient présentant une maladie cardiovasculaire non diagnostiquée soit exposé par inadvertance à SUMATRIPTAN INJECTABLE.

Des cas de malaise à la poitrine, au cou, à la gorge ou à la mâchoire (comprenant douleur, pression, lourdeur, oppression et dyspnée) ont été signalés par suite de l'administration de succinate de sumatriptan. Or comme les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent provoquer un angiospasme coronarien, il convient, avant d'administrer des doses supplémentaires à un patient qui présente une symptomatologie évocatrice d'angine de poitrine après administration de SUMATRIPTAN INJECTABLE, de rechercher les signes de coronaropathie ou de prédisposition à l'angor de Prinzmetal. On doit également surveiller le patient par ÉCG si des symptômes similaires réapparaissent lors d'une administration subséquente. De même, les patients qui éprouvent d'autres symptômes ou signes évoquant une diminution du débit artériel tels que le syndrome d'angor intestinal ou le syndrome de Raynaud après administration de SUMATRIPTAN INJECTABLE doit faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'athérosclérose ou une prédisposition à l'angiospasme (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

Troubles cardiaques et décès associés à l'emploi d'agonistes des récepteurs 5-HT₁ :

Le succinate de sumatriptan peut causer un angiospasme coronarien. Des troubles cardiaques graves — y compris l'infarctus aigu du myocarde — ont été signalés quelques heures après

l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT₁, de même que des perturbations du rythme menaçant le pronostic vital ainsi que des décès. Toutefois, compte tenu de la fréquence d'utilisation des agonistes des récepteurs 5-HT₁ chez les patients qui souffrent de migraine, l'incidence de ces effets est extrêmement faible. Étant donné que certains d'entre eux sont survenus en l'absence d'antécédents de cardiopathie et peu après la prise de succinate de sumatriptan chez des sujets ne présentant pas de coronaropathie, on a conclu qu'ils étaient attribuables au médicament. Le lien est cependant incertain dans de nombreux cas, la présence d'une coronaropathie sous-jacente ayant été confirmée.

Données sur le succinate de sumatriptan avant la commercialisation :

Peu de temps après avoir reçu le médicament par voie orale, deux sujets parmi les 6348 migraineux ayant participé à des essais cliniques contrôlés ou non avant la commercialisation du succinate de sumatriptan ont éprouvé des effets indésirables cliniques pouvant indiquer un angiospasme coronarien. Toutefois, aucun de ces effets n'a eu de conséquences graves sur le plan clinique.

Parmi les quelque 1900 migraineux ayant participé aux essais cliniques contrôlés sur le succinate de sumatriptan par voie sous-cutanée avant la commercialisation du produit, huit patients ont ressenti, pendant la prise du succinate de sumatriptan ou peu après, des effets cliniques pouvant traduire un angiospasme coronarien. Six d'entre eux présentaient des modifications de l'ÉCG cadrant avec une ischémie transitoire, mais sans qu'aucun signe ou symptôme clinique ne les accompagne. 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.

Données sur le succinate de sumatriptan après la commercialisation :

De graves effets cardiovasculaires, dont certains ont entraîné le décès, ont été signalés à la suite de l'emploi de succinate de sumatriptan. 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 au succinate de sumatriptan, de même que l'élément en cause dans chacun des cas. Du point de vue clinique, plus l'intervalle de temps qui s'écoule entre l'administration du succinate de sumatriptan et l'apparition de l'effet est long, moins l'existence d'un lien de causalité est probable. Par conséquent, on s'est surtout intéressé aux effets se produisant dans l'heure suivant la prise.

Les effets cardiaques qui ont été observés dans l'heure suivant la prise de succinate de sumatriptan comprennent l'angiospasme 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 de signes de coronaropathie et semblent être le résultat d'un angiospasme coronarien, mais si l'on examine les comptes rendus américains relatifs aux effets cardiaques graves survenus dans l'heure suivant la prise de succinate de sumatriptan, on constate que les patients présentaient presque tous des facteurs de risque de coronaropathie et que la présence d'une importante coronaropathie sous-jacente a été établie chez la majorité d'entre eux (voir CONTRE-INDICATIONS).

Troubles vasculaires cérébraux et décès lors de l'emploi d'agonistes des récepteurs 5-HT₁ : Hémorragies cérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes, accidents vasculaires cérébraux et autres troubles vasculaires cérébraux dont certains ont entraîné le décès ont été signalés chez des patients ayant reçu du succinate de sumatriptan par voie orale ou sous-cutanée. On ignore cependant la nature exacte du lien entre ces manifestations et le succinate de sumatriptan. Dans certains cas, il semble qu'il s'agisse de troubles vasculaires cérébraux primitifs, le succinate de sumatriptan ayant été administré par une personne ayant cru à tort que les symptômes étaient une conséquence de la migraine, alors qu'ils ne l'étaient pas. Il faut prendre soin d'exclure tout état neurologique potentiellement grave avant de traiter une migraine par SUMATRIPTAN INJECTABLE chez un patient n'ayant jamais été diagnostiqué comme migraineux ou chez un patient diagnostiqué comme tel, mais qui présente des symptômes atypiques. Si le patient ne répond pas à la première dose, il serait bon de revoir le diagnostic avant d'en administrer une autre. À noter également que les patients migraineux peuvent être davantage exposés à certains événements vasculaires cérébraux (p. ex., accident vasculaire cérébral, hémorragie ou accident ischémique transitoire).

Études spéciales sur la pharmacologie cardiovasculaire : L'administration d'un agoniste des récepteurs 5-HT₁ à la dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée à 10 sujets soumis à une angiographie en raison de coronaropathie présumée a produit une hausse de 8 % de la tension artérielle aortique, une hausse de 18 % de la tension artérielle pulmonaire et une hausse de 8 % de la résistance vasculaire systémique. De plus, quatre patients ont ressenti une douleur légère ou un serrement dans la poitrine. Une hausse cliniquement significative de la tension artérielle a été observée chez trois sujets (dont deux souffraient également de douleur ou de malaise thoraciques). Un examen diagnostique par angiographie a révélé que neuf sujets présentaient des artères coronaires normales et qu'un autre était atteint d'une coronaropathie non significative.

Dans une étude supplémentaire utilisant le même médicament, 35 patients migraineux exempts de maladie cardiovasculaire ont été soumis à une tomographie par émission de positons, afin d'évaluer l'irrigation de leur myocarde alors qu'ils recevaient une dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée, en l'absence de migraine. Cette expérience a fait ressortir une diminution de la réserve vasodilatatrice coronarienne (≈ 10 %), une augmentation de la résistance coronarienne (≈ 20 %) et une réduction du débit myocardique hyperémique (≈ 10 %). La pertinence de ces observations quant à ce qui a trait à l'utilisation d'un agoniste des récepteurs 5-HT₁ aux doses orales recommandées est inconnue.

Aucune étude semblable n'a été effectuée avec le succinate de sumatriptan, cependant, vu les propriétés pharmacodynamiques communes des agonistes des récepteurs 5-HT₁, la possibilité d'effets cardiovasculaires semblables à ceux qui sont décrits ci-dessus doit être envisagée pour tout agent appartenant à cette classe pharmacologique.

Autres manifestations associées à l'angiospasme : Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer des réactions angiospastiques autres que l'angiospasme coronarien. Les nombreuses données acquises après la commercialisation révèlent que le succinate de sumatriptan est associé, dans de rares cas, à une ischémie vasculaire périphérique et à une ischémie du côlon accompagnée de douleurs abdominales et de diarrhées sanglantes. De plus, ces données révèlent

que dans certains cas isolés, les patients ne présentaient aucun antécédent et ne prenaient aucun médicament en concomitance.

Hausse de la tension artérielle : Une importante hausse de la tension artérielle — comprenant la crise hypertensive — a été signalée en de rares occasions chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension. SUMATRIPTAN INJECTABLE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypertension grave ou non maîtrisée (voir CONTRE-INDICATIONS). Pour ce qui est des patients dont l'hypertension est maîtrisée, on doit administrer SUMATRIPTAN INJECTABLE avec prudence, car on a observé des hausses passagères de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique dans un petit nombre de cas.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques du sumatriptan observés après injection sous-cutanée d'une dose de 6 mg chez des volontaires en bonne santé ne présentaient pas de différence statistiquement significative par rapport à ceux observés chez des sujets souffrant d'insuffisance hépatique. Malgré cela cependant, le sumatriptan ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

Réactions immunitaires

Une réaction d'hypersensibilité (anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes) peut parfois se produire — quoique rarement — chez les patients recevant des agonistes des récepteurs 5-HT₁ tels que SUMATRIPTAN INJECTABLE. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital ou être mortelles. Règle générale, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments sont plus probables chez les personnes qui ont des antécédents de sensibilité à plusieurs allergènes (voir CONTRE-INDICATIONS). Toutefois, compte tenu de la possibilité de réactions d'hypersensibilité croisée, SUMATRIPTAN INJECTABLE ne doit pas être administré 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 de succinate de sumatriptan chez des patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides. Ces réactions allaient d'une simple hypersensibilité cutanée à l'anaphylaxie.

Troubles neurologiques

On doit prendre soin d'exclure la possibilité d'autres affections neurologiques potentiellement graves avant de traiter la céphalée chez les patients qui n'ont pas préalablement reçu de diagnostic de migraine ou qui ressentent une céphalée qui leur paraît inhabituelle. De rares cas ont été signalés où un patient a reçu un agoniste des récepteurs 5-HT₁ pour le traitement de céphalées graves qui, par la suite, se sont révélées être secondaires à une lésion neurologique évolutive. 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 de SUMATRIPTAN INJECTABLE.

Convulsions : La prudence est de rigueur lorsqu'on administre SUMATRIPTAN INJECTABLE à des patients qui ont des antécédents d'épilepsie ou qui présentent d'autres facteurs de risque qui abaissent le seuil de convulsions, comme des lésions cérébrales structurales. Certains comptes rendus émis après la commercialisation du produit font également état de convulsions

consécutives à l'administration de succinate de sumatriptan chez des patients qui ne présentaient ni facteurs de risque, ni antécédents de convulsions (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation, Troubles du système nerveux).

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine/norépinéphrine et syndrome sérotoninergique (IRSN)

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 SUMATRIPTAN INJECTABLE 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 l'amorce du traitement ou 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).

Ophthalmologie

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 laisse croire que le sumatriptan et/ou ses métabolites se lient à la mélanine de l'œil. Or comme il pourrait y avoir, avec le temps, une accumulation de sumatriptan dans les tissus riches en mélanine, il se peut que le sumatriptan entraîne une toxicité dans ces tissus après utilisation prolongée. Cependant, aucun effet sur la rétine n'a été associé 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, les médecins qui prescrivent du sumatriptan doivent être informés de la possibilité d'effets ophtalmologiques à longue échéance, compte tenu de l'absence de recommandations spéciales concernant la surveillance ophtalmologique.

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur l'efficacité et l'innocuité de SUMATRIPTAN INJECTABLE n'ont pas été évalués. Par conséquent, SUMATRIPTAN INJECTABLE n'est pas recommandé chez cette population de patients.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucun signe d'effet nuisible sur la fécondité et sur le développement postnatal attribuable au succinate de sumatriptan n'a été observé dans les études de reproduction menées chez le rat, non plus que de pouvoir tératogène. Des études sur la reproduction effectuées chez les lapines

recevant du sumatriptan par voie orale ont montré une augmentation de l'incidence de variations de la morphologie des vaisseaux sanguins cervicothoraciques chez le fœtus. Ces effets n'ont été observés qu'avec la plus forte dose, laquelle a affecté le gain pondéral chez les mères et a fait passer les concentrations sanguines du médicament à plus de 50 fois celles que l'on observe chez l'homme après administration de doses thérapeutiques. Il est peu probable que cet effet soit directement associé au traitement par le succinate de sumatriptan, mais cette possibilité ne peut être écartée non plus.

Les résultats de la grossesse d'environ 1100 femmes ayant été exposées au sumatriptan durant cette période ont été documentés dans divers registres prospectifs dont on a tiré des données d'après commercialisation. Cependant, les informations obtenues jusqu'à présent étant insuffisantes, aucune conclusion ne peut être formulée. Par conséquent, l'emploi de SUMATRIPTAN INJECTABLE n'est pas recommandé durant la grossesse, à moins que les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Lors d'une étude sur la fécondité menée chez le rat, l'administration de doses orales de succinate de sumatriptan 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, a 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, dans laquelle les taux plasmatiques maximaux ont atteint environ 100 fois ceux que l'on a observés chez l'homme après administration par voie sous-cutanée et environ 150 fois ceux observés chez l'humain après administration par voie orale.

Femmes qui allaitent :

Étant donné que le sumatriptan se retrouve dans le lait maternel, on recommande d'être prudent si l'on administre SUMATRIPTAN INJECTABLE à une femme enceinte. La mère peut réduire la quantité à laquelle son enfant est exposé en évitant l'allaitement 24 heures après le traitement.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du succinate de sumatriptan n'ont pas été établies chez les enfants, aussi l'emploi de ce médicament dans ce groupe d'âge n'est-il pas recommandé.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les données concernant l'utilisation du succinate de sumatriptan chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. Par conséquent, l'emploi du SUMATRIPTAN INJECTABLE n'est pas recommandé chez les personnes de plus de 65 ans.

États pathologiques particuliers

SUMATRIPTAN INJECTABLE doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent d'une maladie susceptible de modifier l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion des médicaments, par exemple une insuffisance hépatique ou rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte hépatique, Insuffisance rénale).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Aucune épreuve de laboratoire particulière n'est recommandée pour la surveillance des patients avant ou après un traitement par SUMATRIPTAN INJECTABLE.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des troubles cardiaques graves, dont certains ont entraîné la mort, sont déjà survenus après l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT₁. Il s'agit de cas extrêmement rares qui ont été constatés le plus souvent chez des patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie. Les accidents signalés comprenaient l'angospasme coronarien, l'ischémie myocardique transitoire, l'infarctus du myocarde, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables observés dans les études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très spécifiques, il est possible que l'incidence d'effets indésirables qu'on y observe ne reflète pas celle que l'on observe dans la pratique. En outre, on ne devrait pas comparer l'incidence d'effets indésirables observée dans une étude donnée avec l'incidence observée dans une étude portant sur un autre médicament. Les renseignements fournis par les études cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables possibles et en évaluer approximativement l'incidence.

Expérience dans les essais cliniques contrôlés sur le succinate de sumatriptan

Effets indésirables typiques des agonistes de la 5-HT₁ : Comme dans le cas d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, le succinate de sumatriptan 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, y compris la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les membres supérieurs.

Innocuité immédiate : Au cours d'essais contrôlés par placebo sur la migraine, 1436 patients ont reçu au moins une dose de succinate de sumatriptan injectable. Le tableau I dresse la liste des effets observés plus souvent chez les patients ayant reçu le succinate de sumatriptan injectable que chez ceux ayant reçu le placebo, et dont la fréquence était supérieure ou égale à 1 %.

Tableau I — Effets indésirables médicamenteux signalés par au moins 1 % des patients migraineux ayant participé aux études cliniques contrôlées par placebo sur l'administration de succinate de sumatriptan par voie sous-cutanée.

	Placebo	Succinate de sumatriptan injectable à 6 mg
Nombre de patients	615	1432
Nombre de migraines traitées	742	2540
Symptômes possiblement d'origine cardiaque		
• sensations dans la poitrine*	1,6 %	5,7 %
• sensations dans le cou/la gorge/la mâchoire*	1,3 %	12,0 %
• sensations dans les membres supérieurs*	2,0 %	6,8 %
Effets neurologiques		
• sensations dans le visage/la tête*	3,7 %	16,6 %
• étourdissements	3,7 %	7,9 %
• céphalées	0,7 %	3,4 %
• somnolence	1,8 %	2,9 %
Effets gastro intestinaux		
• nausées	5,9 %	9,4 %
• hyposalivation	2,8 %	3,3 %
Effets musculosquelettiques		
• atrophie, faibles et fatigue musculaires	NS	1,7 %
Effets oto-rhino laryngologiques		
• symptômes touchant la gorge et les amygdales	0,3 %	1,0 %
Effets respiratoires		
• troubles respiratoires	0,8 %	1,3 %
Effets 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 touchant le tronc*	0,5 %	1,4 %

* Par « sensations », 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.

NS = Non signalé

Le succinate de sumatriptan est généralement bien toléré. La plupart des effets indésirables ont été passagers et sont disparus spontanément moins de 45 minutes après injection sous-cutanée.

Autres effets observés lors d'essais cliniques

Des anomalies mineures des épreuves de la fonction hépatique ont été observées occasionnellement 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 observés après la commercialisation

La section qui suit présente les effets indésirables potentiellement importants observés dans la pratique clinique et signalés spontanément à divers systèmes de surveillance. Les effets présentés ici comprennent tout aussi bien les réactions dues à une utilisation extrahospitalière qu'à l'emploi institutionnel du sumatriptan. Ne sont pas incluses toutefois les réactions qui figurent déjà dans la section EFFETS INDÉSIRABLES ci-dessus. Étant donné que les événements présentés dans les comptes rendus proviennent de déclarations spontanées effectuées partout à travers le monde après la commercialisation du produit, la fréquence de ces événements et le rôle du sumatriptan dans leur survenue ne peuvent être déterminés de manière fiable.

Troubles cardiaques : Bradycardie, tachycardie, palpitations, arythmies, variations de l'ÉCG reflétant une ischémie transitoire, angiospasme coronarien, angine, infarctus du myocarde (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles ophtalmologiques : Les patients traités par le succinate de sumatriptan présentent dans de rares cas des troubles visuels tels que papillotement et diplopie. De plus, des cas de diminution de la vue ont été signalés. De très rares cas de cécité temporaire ou permanente se sont également produits. Ces cas comprenaient des comptes rendus faisant état d'occlusion vasculaire rétinienne, de thrombose veineuse oculaire, d'angiospasme oculaire et de neuropathie optique ischémique. Les troubles visuels peuvent également se produire pendant la crise migraineuse comme telle.

Troubles de l'appareil digestif : Ischémie colique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Autres manifestations associées à l'angiospasme).

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

Troubles du système nerveux : Convulsions. Bien que certains cas aient été observés chez des patients qui, soit avaient des antécédents de convulsions, soit y étaient prédisposés, d'autres ont été signalés chez des patients qui ne présentaient apparemment aucun facteur de prédisposition aux convulsions (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques).

De très rares cas de dystonie et de réactions extrapyramidales, tels que mouvements choréo-athétosiques, acathisie, parkinsonisme et akinésie, ont été signalés par suite de l'administration de succinate de sumatriptan par voies sous-cutanée ou orale. Les patients qui ont des antécédents de dystonie médicamenteuse ou qui prennent des médicaments associés à des troubles du mouvement, comme les ISRS, peuvent être davantage exposés à ce type d'effet.

Nystagmus, scotome.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

D'après les études de pharmacocinétique portant sur l'administration de doses uniques, rien n'indique que le médicament interagisse avec le propranolol, la flunarizine, le pizotifène ou l'alcool. Aucune étude sur l'administration de doses multiples n'a été effectuée.

Médicaments renfermant de l'ergot : Les médicaments contenant de l'ergot pourraient provoquer, a-t-on signalé, des réactions angiospastiques prolongées. Or comme ces effets pourraient, en théorie, être additifs, les médicaments dérivés de l'ergot et les agents qui en contiennent (comme la dihydroergotamine et le méthysergide) sont contre-indiqués dans les 24 heures suivant l'administration de SUMATRIPTAN INJECTABLE (voir CONTRE-INDICATIONS).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : Dans des études menées chez un nombre restreint de patients, l'administration d'IMAO a diminué la clairance du sumatriptan, augmentant ainsi grandement l'exposition générale du patient au sumatriptan. Par conséquent, l'emploi de SUMATRIPTAN INJECTABLE est contre-indiqué chez les patients qui prennent des IMAO (voir CONTRE-INDICATIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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

Autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ : L'administration concomitante de succinate de sumatriptan et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ n'a pas été étudiée chez des patients migraineux. Cependant, comme l'administration conjointe de différents agonistes des récepteurs 5-HT₁ peut théoriquement augmenter le risque d'angiospasm coronarien, l'usage de ces médicaments à intervalles de moins de 24 heures est contre-indiqué.

Interactions avec les épreuves de laboratoire

À notre connaissance, le succinate de sumatriptan ne présente aucune interaction avec les épreuves de laboratoire courantes utilisées en clinique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

SUMATRIPTAN INJECTABLE (succinate de sumatriptan) est indiqué dans le traitement aigu des crises de migraine avec ou sans aura. Le sumatriptan ne doit pas être utilisé

comme traitement prophylactique. L'innocuité d'un traitement destiné à soulager en moyenne plus de quatre céphalées tous les 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.

Il a été démontré que le sumatriptan 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 de SUMATRIPTAN INJECTABLE n'ont pas été établies chez les enfants, aussi l'utilisation de cet agent n'est pas recommandée chez ce groupe de patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose recommandée et ajustement posologique

SUMATRIPTAN INJECTABLE (dose unique dans une seringue préremplie) 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 chez l'adulte est d'une injection unique 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 l'administration d'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 de SUMATRIPTAN INJECTABLE pour traiter la même crise, car cela ne produira probablement pas d'avantage clinique. SUMATRIPTAN INJECTABLE peut être employé pour traiter les crises de migraine subséquentes.

Il se peut que le médicament n'empêche pas l'apparition d'une céphalée s'il est administré durant l'aura, avant les autres symptômes.

Administration

Solution injectable

On doit conseiller aux patients de lire le feuillet de renseignements à l'intention des patients concernant l'utilisation d'un auto-injecteur et l'élimination sécuritaire de SUMATRIPTAN INJECTABLE après l'utilisation, ou une fois la date de péremption passée.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Quelques cas de surdosage de succinate de sumatriptan ont été signalés. Des patients ont reçu une dose unique allant jusqu'à 12 mg par injection sous-cutanée sans ressentir d'effets indésirables importants. L'administration de doses allant jusqu'à 16 mg par voie sous-cutanée n'a pas été associée à d'autres effets indésirables que ceux qui ont déjà été mentionnés.

En cas de surdosage de sumatriptan, surveiller le patient et lui administrer un traitement de soutien standard au besoin. Aucune donnée toxicocinétique n'est disponible.

On ignore l'effet de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur la concentration sérique du sumatriptan.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Ayant démontré son efficacité pour soulager des céphalées migraineuses, le succinate de sumatriptan est un agoniste d'un sous-type de récepteur à 5-hydroxytryptamine_{1D} (5-HT_{1D}) vasculaire (sous-type 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 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 dopaminergiques D₁ ou D₂, les récepteurs des benzodiazépines et les récepteurs muscariniques.

L'action thérapeutique du succinate de sumatriptan dans la migraine est en général attribuée à son activité agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1B}/5-HT_{1D}. Deux théories ont été avancées pour expliquer l'efficacité des agonistes des récepteurs 5-HT₁ dans la migraine. Selon la première, l'activation des récepteurs 5-HT₁ situés sur les vaisseaux intracrâniens ainsi que dans les anastomoses artérioveineuses provoque une vasoconstriction, ce qui cadrerait avec le soulagement de la céphalée due à la migraine. Selon la deuxième, l'activation des récepteurs 5-HT₁ situés sur les fibres périvasculaires du système trigéminal inhiberait la libération de neuropeptides pro-inflammatoires. Ces théories ne s'excluent pas l'une l'autre.

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 croit que cette inhibition de la libération de neuropeptides peut contribuer à l'action antimigraineuse du sumatriptan chez l'homme.

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. Une augmentation transitoire rapide (en quelques minutes) des tensions systolique et diastolique (jusqu'à 20 mm Hg) a été observée après administration de doses allant jusqu'à 64 µg/kg par voie intraveineuse (3,2 mg pour un sujet de 50 kg) à des volontaires sains. Ces variations n'étaient pas liées à la dose et les paramètres sont redevenus normaux dans les 10 à 15 minutes. Toutefois, après administration de 200 mg par voie orale ou de 40 mg par voie intranasale, l'augmentation moyenne de la pression sanguine de pointe a été plus faible et plus lente à se manifester qu'après administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Pharmacodynamie

Un soulagement significatif apparaît environ 10 à 15 minutes après l'injection sous-cutanée.

Pharmacocinétique

Les paramètres de pharmacocinétique observés après l'administration de succinate de sumatriptan par injection sous-cutanée sont présentés dans le tableau II. Des variations ont été observées entre les sujets ainsi que chez un même sujet dans la plupart des paramètres pharmacocinétiques évalués.

Tableau II — Résumé des paramètres de pharmacocinétique du sumatriptan.

Paramètre	Voie sous-cutanée
Biodisponibilité	96 %
C _{max} (ng/mL)	6 mg : 72 ng/mL
t _{max}	6 mg : 15 min
t _½	2 h (1,7 – 2,3 h)
Liaison aux protéines	14 – 21 %
Volume de distribution	170 L
Clairance plasmatique totale	1160 mL/min
Clairance plasmatique rénale	260 mL/min

Absorption / Métabolisme

Le sumatriptan est absorbé rapidement après injection par voie sous-cutanée.

D'après certaines études effectuées *in vitro* sur des microsomes humains, il semble que le sumatriptan soit métabolisé par la monoamine-oxydase, surtout par l'isoenzyme A. Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ont entraîné une diminution de la clairance du sumatriptan dans les études menées chez un nombre restreint de patients, ce qui augmente grandement l'exposition générale au médicament.

Excrétion

La clairance extrarénale du sumatriptan représente environ 80 % de sa clairance totale. Le principal métabolite, un analogue 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 et états particuliers

Gériatrie : Aucune différence n'a été constatée entre la pharmacocinétique observée chez les personnes âgées en bonne santé et chez des volontaires plus jeunes (< 65 ans).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Le succinate de sumatriptan injectable doit être conservé à une température de 2 °C à 30 °C, à l'abri de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SUMATRIPTAN INJECTABLE (6 mg; volume total de 0,5 mL) est offert :

Sumatriptan injectable	Conditionnement
Seringue préremplie de 6 mg, accompagnée d'un auto-injecteur jetable, à usage unique.	Boîte de deux auto-injecteurs

La gaine recouvrant l'aiguille et le bouchon sont exempts de latex.

Composition

SUMATRIPTAN INJECTABLE est une solution claire, incolore à jaune pâle.

Chaque seringue de 0,5 mL contient 6 mg de sumatriptan (libre) sous forme de succinate, 3,5 mg de chlorure de sodium et de l'eau pour injection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

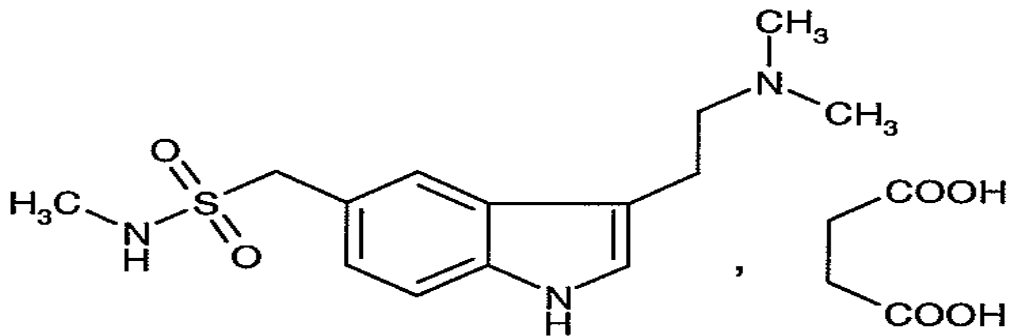
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Succinate de sumatriptan (USAN, BAN et INN)

Nom chimique : 3-[2-(Diméthylamino)éthyl]-*N*-méthyl-1*H*-indole-5-méthanesulfonamide, butane-1,4-dioate (1:1)

Formule développée :



Formule et masse moléculaires : C₁₈H₂₇N₃O₆S 413,5

Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à blanc cassé entièrement soluble dans l'eau, partiellement soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques :

L'efficacité du succinate de sumatriptan injectable 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 avaient en moyenne 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.

Le succinate de sumatriptan injectable a été associé à un soulagement de la céphalée au bout d'une et de deux heures significativement supérieur, sur le plan statistique, à celui obtenu avec le placebo (voir le tableau III).

Tableau III – Pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement de la céphalée (degré 0/1)¹ 1 ou 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 (intense ou modérée) à une céphalée de degré 1 ou 0 (légère ou absente)*.

* p < 0,05 p/r au 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 de succinate de sumatriptan injectable à 6 mg 1 heure après l'injection initiale.

Dans le cas des patients qui souffraient au départ de nausées, de photophobie ou de phonophobie associées à la migraine, ceux qui ont reçu le succinate de sumatriptan ont connu une diminution de la fréquence de ces symptômes par rapport à ceux qui ont pris le placebo.

Migraine associée aux menstruations

L'efficacité du succinate de sumatriptan injectable à 6 mg dans le traitement à court terme des crises de migraine associées aux menstruations a été évaluée dans une étude à double insu contrôlée par placebo, menée auprès de groupes parallèles. 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 et souffrant de migraines menstruelles (définies 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 intenses 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 ayant reçu le placebo (voir le tableau IV).

Tableau IV – Pourcentage de patientes ayant obtenu un soulagement complet de la céphalée¹ une ou deux heures après l'administration sous-cutanée du sumatriptan ou du placebo pour le traitement de la migraine associée aux menstruations.

	Placebo (%)	6 mg (%)
Après 1 heure	22	71*
Après 2 heures	31 (n = 88)	73* (n = 73)
¹ Le soulagement complet de la céphalée est défini comme étant le passage d'une céphalée de degré 1 (douleur légère) à une céphalée de degré 0 (absence de douleur). *p < 0,001 p/r au placebo.		

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie chez l'animal

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

On a ainsi constaté que sur les préparations isolées de veine saphène du beagle — qui contiennent des récepteurs 5-HT₁ —, la CE₅₀³ moyenne du sumatriptan est de 302 nM, alors que celle de la 5-HT est de 44 nM.

³ Concentration molaire requise pour produire une réponse équivalant à 50 % de la réponse maximale.

Le sumatriptan n'a cependant aucune activité (même à des concentrations pouvant atteindre 10 µM) sur les récepteurs 5-HT₁ de préparations isolées de veine saphène du chat, ce qui laisse croire qu'il s'agit d'un agoniste très spécifique, qui n'agirait donc que sur certains récepteurs 5-HT₁. Le fait qu'il n'agisse pas de la même manière sur ces deux préparations isolées (veine saphène du beagle ou du chat) montre que les récepteurs 5-HT₁ sont hétérogènes.

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

La sélectivité du sumatriptan a en outre été confirmée par des études sur des préparations isolées de veine saphène du chien et de tronc basilaire du chien et du primate. Dans ces essais, l'action

du sumatriptan n'a pas été modifiée par la présence d'antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃, à savoir la kétansérine dans le premier cas et le MDL72222 dans le second. Des études de fixation de radioligands ont fourni d'autres preuves de la haute spécificité du sumatriptan. Le sumatriptan a une forte affinité envers certains sous-types de récepteurs 5-HT₁, notamment le sous-type 5-HT_{1D}, mais il n'a aucune affinité importante envers d'autres récepteurs, comme les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT₂, 5-HT₃, alpha₁, alpha₂, bêta₁, les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂, les récepteurs des benzodiazépines ou les récepteurs muscariniques. La méthiothépine contrecarre de manière spécifique et comparable les effets contractiles de la sérotonine et du sumatriptan sur une préparation isolée de tronc basilaire humain, ce qui fait croire que ces deux produits entraînent la contraction de 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 isolée du chien et des vaisseaux cérébraux isolés du chien ou du primate.

Le sumatriptan diminue sélectivement l'extravasation des protéines plasmatiques dans la dure-mère, provoquée par la stimulation du trijumeau chez le rat et le cochon d'Inde.

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

Chez l'homme et les autres espèces animales, 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 vasculaires de la 5-HT.

Le sumatriptan (1-1000 µg/kg, i.v.) entraîne *in vivo* une diminution sélective et prolongée du débit sanguin dans les carotides du beagle anesthésié. Cet effet, qui est lié à la dose, ne s'accompagne que d'une modification légère, voire nulle, de la tension artérielle. La dose intraveineuse de sumatriptan capable de provoquer une vasoconstriction d'ampleur équivalant à la moitié de la contraction maximale a été de 39 ± 8 µg/kg. La vasoconstriction maximale a été atteinte avec des doses intraveineuses comprises entre 300 et 1000 µg/kg.

Étant donné que la méthiothépine (un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₁) en contrecarre l'action, la vasoconstriction des carotides provoquée par le sumatriptan chez le beagle anesthésié procède nécessairement de l'activation de ces récepteurs.

Le sumatriptan (30-1000 µg/kg, i.v.) a entraîné une diminution de la fraction du débit cardiaque traversant les anastomoses artérioveineuses chez le chat anesthésié, effet qui est lié à la dose.

L'administration de sumatriptan à des doses allant jusqu'à 1000 µg/kg i.v. n'a eu que peu d'effet sur la résistance vasculaire dans plusieurs autres lits vasculaires. Par contre, l'administration d'ergotamine (30 µg/kg) a causé une augmentation importante de la vasoconstriction dans la

plupart des lits vasculaires examinés.

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

Aucun effet antinociceptif n'a été observé chez les rongeurs, aussi il est peu probable que l'efficacité du sumatriptan dans le soulagement des céphalées migraineuses soit due à une action analgésique généralisée.

L'administration intraveineuse de sumatriptan à des doses cumulatives allant jusqu'à 1000 µg/kg chez le singe éveillé n'a entraîné aucun effet important sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, l'ÉCG ou la fréquence respiratoire.

L'administration de sumatriptan à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg n'a eu que peu ou pas d'effet sur la tension artérielle pulmonaire et la pression œsophagienne du beagle. De même, elle n'a eu qu'un effet minime, voire nul, sur la résistance périphérique totale et n'a causé qu'une légère augmentation du débit cardiaque et du volume systolique.

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

Pharmacocinétique chez l'animal

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. Après administration de l'agent par voie orale, la biodisponibilité est 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), ce qui indique que le métabolisme de premier passage chez ces espèces varie de modéré à important. Chez le chien, cette conclusion est étayée par le fait que la clairance métabolique est faible par comparaison avec le débit sanguin hépatique. Après administration par voie intraveineuse, le composé original est rapidement éliminé du plasma chez la souris, le rat et le lapin ($t_{1/2} \leq 1,2$ heure), mais il l'est moins chez le chien ($t_{1/2} = 2,1$ heures). On observe une sécrétion tubulaire active chez le rat et le lapin, mais non chez le chien, chez qui l'élimination se fait surtout par voie métabolique.

La pharmacocinétique du sumatriptan administré en doses répétées chez la souris, le rat, le lapin et le chien cadre généralement bien avec les données obtenues dans le cas de l'administration de doses uniques. Les taux plasmatiques observés chez ces espèces indiquent que les concentrations de sumatriptan sont proportionnelles à la dose orale jusqu'à concurrence de 160 mg/kg chez la souris, de 200 mg/kg chez le rat (dose sous-cutanée allant jusqu'à 25 mg/kg), de 400 mg/kg chez le lapin et de 100 mg/kg chez le chien (doses sous-cutanées allant jusqu'à 24 mg/kg).

Chez le rat et 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. Un deuxième pic plasmatique a été observé 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 des enzymes chez les espèces étudiées.

Après administration par voie orale ou intraveineuse, le sumatriptan radiomarqué se distribue abondamment dans tout l'organisme, mais on en retrouve peu dans le système nerveux central.

Le médicament radiomarqué est éliminé rapidement des tissus, sauf dans le cas des yeux, où il se fixe à la mélanine dans le tractus uvéal.

S'élevant au plus à 21 %, la fixation du sumatriptan aux protéines plasmatiques est faible chez toutes les espèces étudiées ayant reçu des concentrations de 10 à 1000 ng/mL. Quant au ¹⁴C-GR43175, sa liaison aux érythrocytes est réversible.

Des études menées chez le rat et le lapin montrent que le passage transplacentaire expose le fœtus à de faibles taux de sumatriptan et de substances connexes. Chez la rate, le sumatriptan et les substances connexes se retrouvent dans le lait, où ils atteignent des concentrations supérieures à celles observées dans le plasma maternel.

Le principal métabolite formé après administration par voie orale à des lapins et à des chiens, par voie intraveineuse à des chiens et par voie intranasale à des rats et à des chiens est le GR49336, un dérivé indolacétique.

Ce métabolite se retrouve également en quantités prédominantes dans l'urine après administration par voies orale, intraveineuse et intranasale chez le rat, et après administration par voie intraveineuse chez le lapin. Il semble donc que la désamination oxydative soit la principale voie métabolique chez toutes les espèces animales étudiées.

Issu du métabolisme de la chaîne latérale méthylaminosulfonylméthyle du sumatriptan, le dérivé *N*-déméthylé se retrouve dans l'urine de la souris, du rat et du lapin, mais non dans celle du chien.

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

Chez le rat, le produit est surtout éliminé dans les fèces après administration par voie orale.

Pharmacodynamie chez l'homme

L'administration biquotidienne de 6 mg de sumatriptan par voie sous-cutanée pendant 5 jours à des sujets sains a provoqué une légère augmentation des tensions systolique et diastolique

moyennes (6-8 mm Hg) et une légère diminution de la fréquence cardiaque (1-7 bpm).

Des effets vasopresseurs ont également été observés après l'administration par voie orale, effets qui se sont manifestés plus tard qu'après l'administration par voie parentérale et dont l'intensité maximale moyenne était légèrement plus faible. L'administration d'une dose orale unique de 200 mg de sumatriptan a causé une augmentation significative des tensions systolique et diastolique (de 16 mm Hg et de 5 mm Hg respectivement), mais l'administration de doses répétées (200 mg trois fois par jour pendant 7 autres jours) n'a pas entraîné d'autres effets vasopresseurs.

Une légère augmentation transitoire des tensions systolique et diastolique (augmentation maximale moyenne de 6/6 mm Hg) a été observée peu de temps après l'administration de doses de 6 mg par voie sous-cutanée chez des hypertendus souffrant de migraine commune ou classique, mais 60 minutes plus tard, la situation était redevenue normale. Une augmentation de la tension systolique (14 mm Hg) a été observée chez des sujets âgés ayant reçu 200 mg de sumatriptan par voie orale ; cette hausse était liée à la dose.

Le sumatriptan n'a eu aucun effet sur la fonction cardiaque des migraineux qui l'ont reçu sous forme de perfusion intraveineuse de 64 µg/kg. Des épreuves d'effort effectuées après chaque perfusion ont montré que le sumatriptan n'a pas 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

L'administration de doses orales uniques de sumatriptan atteignant 2000 mg/kg chez le rat et 1200 mg/kg chez la souris a été bien tolérée.

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

L'administration d'une dose de 2 mg/kg par voie sous-cutanée a été mortelle chez le rat, mais l'administration de doses de 20 ou de 100 mg/kg par voie sous-cutanée ne l'a pas été chez le chien. Les réactions au traitement ont été semblables, quelles qu'aient été les espèces animales et les voies d'administration utilisées. Exception faite des lésions au point d'injection, aucune modification tissulaire macroscopique ou microscopique n'a été observée (tableau V).

Tableau V — Résultats des études de toxicité aiguë (DL₅₀) chez la souris, le rat et le chien.				
ESPÈCE/SOUCHE	VOIE	DL₅₀ APPROX. (mg/kg)	DNLM (mg/kg)	DLM (mg/kg)
Souris – CRH	Orale	1500	≥ 1200	> 1200
Souris – CRH	Intraveineuse	> 15, < 20	≥ 15	≤ 20
Rat – RH	Orale	> 2000	≥ 2000	> 2000
Rat – RH	Orale	> 2000	≥ 2000	> 2000
Rat – RH	Intraveineuse	> 40	> 20	≤ 32
Rat – SD	Sous-cutanée	1200 (M) 1400 (F)	≥ 500	≤ 1000
Chien – beagle	Orale	> 500	> 500	> 500
Chien – beagle	Sous-cutanée	> 100	≥ 100	> 100

DNLM – Dose non létale maximale

DLM – Dose létale maximale

(M) – Mâle

(F) – Femelle

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/j, ou par voie sous-cutanée à des doses atteignant 81 mg/kg/j.

Les signes cliniques observés après administration par voie orale ont généralement été mineurs et transitoires ; ils sont survenus surtout à la dose de 500 mg/kg/j. Ces signes comprenaient l'érythème, la mydriase, l'ataxie, la salivation, le manque d'entrain, des changements posturaux et le larmolement.

Les réactions ont été semblables chez les rats ayant reçu des doses de sumatriptan allant jusqu'à 81 mg/kg/j par voie sous-cutanée. Une irritation locale a été observée au point d'injection, irritation accompagnée dans certains cas d'une réaction inflammatoire marquée, de nécrose locale, d'hémorragie, d'infiltration, de formation de tissu de granulation, de dégénérescence musculaire locale suivie d'une réparation. Toutes ces réactions étaient liées à la dose.

Les signes cliniques observés chez les chiens ayant reçu 1-100 mg/kg/j de sumatriptan par voie orale pendant une période pouvant atteindre six semaines comprenaient l'agitation de la tête, le grattement, la salivation, des tremblements, de l'agitation, de la vocalisation, la mydriase et la vasodilatation. Tous ces effets étaient liés à la dose. Une tachycardie de plusieurs heures, souvent suivie d'une bradycardie, s'est également manifestée. Aucune modification de l'ÉCG n'a cependant été notée.

Chez le chien, l'administration de 1-16 mg/kg/j de sumatriptan par voie sous-cutanée pendant une période pouvant atteindre 6 semaines a provoqué, au point d'injection, des réactions

semblables à celles qui ont été observées chez le rat.

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

Légers et transitoires, les signes cliniques observés dans les études de 24 et 72 semaines menées chez des rats recevant des doses de sumatriptan de 5, 50 ou 500 mg/kg/j par voie orale ont été semblables à ceux observés dans des études de toxicité par voie orale menées antérieurement chez le rat.

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

De faibles diminutions du taux de cholestérol ont fréquemment été observées à la dose de 500 mg/kg/j. De même, une augmentation dose-dépendante du poids spécifique de l'urine a été observée tout au long des 72 semaines de l'étude dans le groupe ayant reçu 500 mg/kg/j. Cette augmentation n'a eu aucune portée toxicologique. L'interruption du traitement a généralement été accompagnée d'une récupération.

Aucune modification histologique macroscopique ou microscopique associée au traitement n'a été observée dans les deux études en question.

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

Une apparition passagère de masses au point d'injection a parfois été observée chez les animaux ayant reçu la plus forte dose. Des lésions au point d'injection ont également été observées chez les animaux en période de récupération. Les rats de ce groupe ont présenté des signes de neutrophilie et de lymphocytose.

Les réactions au point d'injection observées chez les animaux ayant reçu la forte dose étaient semblables à celles observées au cours des études de toxicité précédentes.

Des études de 26 et 60 semaines sur l'administration de doses orales de 2, 10 et 50 mg/kg/j ont été menées chez des beagles.

Une augmentation modérée de la fréquence cardiaque a été observée avec la dose intermédiaire (10 mg/kg/j) (étude de 60 semaines) et avec la forte dose (50 mg/kg/j) (études de 26 et de 60 semaines). L'augmentation a duré jusqu'à 7 heures après la prise du médicament, et une diminution de la fréquence cardiaque liée à la dose a été observée 24 heures après la prise de 10 ou de 50 mg/kg/j. Aucune modification du rythme n'a été notée. Une légère diminution du gain pondéral a été observée dans les deux études chez les animaux des deux sexes ayant reçu 50 mg/kg/j.

Dans l'étude de 60 semaines, l'incidence des modifications transitoires observées à la surface de la cornée était liée à la dose. Ces modifications n'ont cependant pas été associées au traitement, comme l'ont montré les examens microscopiques.

L'analyse du poids des organes a révélé une augmentation significative de la masse 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 par voie sous-cutanée en doses répétées de 1, 3,5 et 12 mg/kg/j a été menée pendant 24 semaines chez des beagles. Les réactions observées au point d'injection comprenaient l'œdème, une hémorragie marquée, une inflammation modérée/chronique ainsi qu'une artérite de faible ampleur. Quelques modifications mineures ont également été notées au point d'injection après 5 semaines de récupération chez les animaux traités.

Une altération transitoire du film lacrymal précornéen liée à la dose a été observée, cependant, la cornée et les tissus avoisinants ne présentaient aucune atteinte histologique.

Dans le groupe ayant reçu la forte dose (12 mg/kg/j), l'analyse hématologique a montré une légère diminution de certains paramètres relatifs aux globules rouges. Aucun effet n'a cependant été observé sur les réticulocytes. Bien que le nombre total de leucocytes n'ait pas changé à cette dose, 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 carcinogène 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/j. Deux groupes de 102 souris chacun n'ont reçu que l'excipient.

Des tumeurs ont été découvertes chez plus de la moitié des mâles et chez moins de la moitié des femelles de tous les groupes traités. L'augmentation de l'incidence des tumeurs hémolymphoréticulaires non mortelles chez les mâles ayant reçu 60 mg/kg/j n'a cependant été statistiquement significative que comparée à celle du groupe témoin. Or étant donné que cette augmentation n'est pas liée à la dose, on a considéré qu'elle n'avait aucune portée toxicologique. Rien n'indique que le sumatriptan modifie l'incidence de tumeurs spécifiques ou de lésions non néoplasiques, quelle que soit la dose administrée.

Une étude de 104 semaines a été menée chez des rats Sprague-Dawley ayant reçu des doses de 10, 60 ou 360 mg (base)/kg/j par voie orale. Deux groupes témoins de 100 animaux chacun n'ont reçu que l'excipient.

Une augmentation significative de l'incidence des tumeurs non fatales de la médullosurrénale (phéochromocytome bénin ou malin) a été observée chez les mâles ayant reçu 10 ou 60 mg/kg/j

et chez les mâles ayant reçu 360 mg/kg/j. Comparée à celle observée dans le groupe témoin, l'augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) était significative. Les tumeurs de la médullosurrénale étaient elles aussi significativement plus fréquentes chez les femelles ayant reçu 60 ou 360 mg/kg/j. La comparaison de ces résultats avec les valeurs de référence concernant les deux types de tumeurs montre que les manifestations observées chez cette espèce cadrent avec les valeurs observées antérieurement, et que le traitement à long terme par le sumatriptan n'induit aucune augmentation de l'incidence de tumeurs imputable au médicament.

Mutagenèse

Le sumatriptan n'a présenté aucun pouvoir mutagène décelable ou reproductible supérieur à celui observé chez les témoins lors d'études menées *in vitro* avec des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*, d'*Escherichia coli* ou de *Saccharomyces cerevisiae*, avec ou sans activation par un système enzymatique de foie de rat capable de métaboliser les médicaments. De plus, aucun effet clastogène statistiquement significatif n'a été observé *in vitro* dans des cultures de lymphocytes périphériques humains exposés, en présence d'un système enzymatique de foie de rat capable de métaboliser les médicaments, à une dose maximale de 1000 µg/mL, ou *in vivo* dans le test de formation des micronoyaux chez le rat exposé à la dose maximale de 1000 mg/kg.

Le sumatriptan ne s'est révélé que faiblement cytotoxique à la plus forte concentration (5000 µg/mL) testée *in vitro* sur des cellules de mammifères V-79.

Reproduction et tératologie

L'administration de doses orales allant jusqu'à 500 mg/kg/j n'a eu aucun effet indésirable sur les paramètres fœtaux évalués dans les études d'organogenèse menées chez le rat, mais à 1000 mg/kg/j, le sumatriptan s'est révélé toxique tant pour la mère que pour l'embryon.

Deux études d'organogenèse ont été menées chez le lapin. Dans la première, les animaux ont reçu des doses orales de 5, 25 ou 100 mg/kg/j, et dans l'autre, des doses de 5, 15 ou 50 mg/kg/j. Le sumatriptan a été administré du 8^e au 20^e jour de la grossesse.

Aucun effet indésirable n'est survenu au cours de la première étude avec les deux doses les plus faibles, mais une grave réduction du gain pondéral a été observée chez la mère à la dose la plus élevée (100 mg/kg), ce qui témoigne d'une toxicité maternelle du sumatriptan à cette dose. Une augmentation non significative du taux de mortalité intra-utérine après implantation a été observée, qui est passée de 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 l'incidence de variations légères dans la position de certains vaisseaux sanguins naissant de l'arc aortique. Dans le groupe témoin non traité, l'incidence de ces variations chez les fœtus était de 5,5 % (3 portées sur 10 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 modifications s'observe fréquemment chez les témoins non traités (incidence de

17,5 % chez les témoins historiques, soit 44 portées atteintes sur 91) et ne compromet ni la santé ni la survie.

Les résultats de la seconde étude ont été semblables aux résultats de la première étude. Aucun effet indésirable n'est survenu avec les deux doses les plus faibles, mais une grave réduction du gain pondéral a été observée chez la mère avec la dose la plus élevée (50 mg/kg). Divers effets attribués à la toxicité maternelle ont également été observés chez les fœtus. Une légère réduction du poids moyen des fœtus (37,7 g chez les témoins ; 35,3 g avec la dose de 50 mg/kg) a été observée, de même qu'une légère augmentation de l'incidence de variantes squelettiques courantes (incidence de 8,8 % chez les témoins et de 20,8 % avec la dose de 50 mg/kg ; la moyenne de référence est de 6,2 %, avec un intervalle de 1,3 % à 13,3 %) et une augmentation de l'incidence de modifications de l'emplacement de certains vaisseaux de l'arc aortique (incidence de 12,8 % chez les témoins, soit 3 portées atteintes sur 20, et de 25 % avec 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. On a ainsi décelé une quantité de 71,2 ng de sumatriptan par gramme de fœtus après administration d'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. Après administration 50 mg/kg (dose maternelle toxique chez le lapin), elles ont atteint 3180 à 6750 ng/mL.

Une fusion des côtes a été observée à la dose de 2,5 mg/kg/j dans des études d'organogénèse menées chez des rats ayant reçu des doses atteignant 12,5 mg/kg/j par voie intraveineuse, de même que des cas de queue rudimentaire et de dilatation du bassin rénal à 12,5 mg/kg/j. Le traitement n'a eu aucun effet indésirable ni sur les mères, ni sur les fœtus. Les malformations observées n'ont pas été attribuées au traitement, car il s'en produit spontanément dans le groupe témoin de la souche de rats choisie.

Des lapins ont également reçu des doses intraveineuses atteignant 8,0 mg/kg/j, doses qui n'ont causé aucun effet tératogène. Cependant, au cours de la première étude, on a observé que la mortalité prénatale avait tendance à augmenter, hausse statistiquement significative liée à la dose et apparemment due à la toxicité maternelle. Aucune toxicité maternelle ni augmentation de la mortalité prénatale n'ont été observées à la suite de l'administration par voie intraveineuse de doses atteignant 2,0 mg/kg/j au cours de la seconde étude.

L'administration, au cours d'études sur la fécondité menées chez le rat, de doses atteignant 500 mg/kg/j par voie orale et 60 mg/kg/j par voie sous-cutanée n'a causé aucun effet nocif sur la performance reproductrice des parents traités, non plus que sur la croissance ou le développement des deux générations successives non traitées.

L'administration, au cours d'études périnatales et postnatales menées chez le rat, de doses atteignant 1000 mg/kg/j par voie orale et 81 mg/kg/j par voie sous-cutanée n'a causé aucun effet toxicologique qui aurait pu influencer le développement périnatal ou postnatal des petits. Toutefois, l'administration de 1000 mg/kg/j par voie orale pendant les périodes de gestation ou

d'allaitement a provoqué une diminution du poids corporel des mères et des fœtus.

L'évaluation globale des effets du sumatriptan sur la reproduction montre que cet agent n'est pas tératogène chez le rat. Qui plus est, on n'a observé aucun effet indésirable sur la fécondité ni sur le développement postnatal. Une augmentation de l'incidence de variations de la configuration des vaisseaux sanguins cervicothoraciques a été observée chez les fœtus lors d'études sur la reproduction de lapins ayant reçu le médicament par voie orale, mais cet effet ne s'est produit 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'homme. Il est peu probable que cet effet soit directement associé au traitement par le sumatriptan, mais cette possibilité ne peut être écartée non plus. On ignore la pertinence de cette observation pour l'être humain.

Tolérance locale

L'administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire de 1 mL d'une solution de sumatriptan à 50 mg/mL n'a causé aucun signe apparent d'irritation chez le lapin, mais elle a entraîné une légère nécrose dans les couches les plus profondes des muscles sous-épidermiques. Bien que les lésions sous-cutanées aient guéri rapidement et sans complications, les lésions intramusculaires ont été légèrement plus lentes à guérir.

Aucun signe d'irritation sous-cutanée ou intramusculaire n'a été observé après administration d'une solution moins concentrée (2,5 mg/mL).

Aucune irritation des voies nasales ou des tissus des voies respiratoires n'a été observée après administration intranasale de sumatriptan chez le chien et le singe lors d'études sur la toxicité du produit administré par inhalation.

Irritation des yeux et de la peau

L'application de sumatriptan sur la peau du cochon d'Inde ne cause qu'une irritation légère, voire nulle. Chez le lapin, l'application dans l'œil n'est pas irritante.

Le sumatriptan est dépourvu de pouvoir de sensibilisation cutanée décelable chez le cochon d'Inde soumis à une période d'induction de 12 jours (0,05 mL d'une solution à 10 % appliquée sur la peau) avant l'épreuve de provocation par le sumatriptan.

Risque de dépendance

Le risque de dépendance au sumatriptan a été évalué chez des singes *Cynomolgus*, lesquels ont reçu une dose de 5 mg/kg par voie orale, c.-à-d. la plus faible dose tolérable, qui ne cause que des effets légers ou modérés sur le SNC.

Sporadiques et peu nombreux, les changements comportementaux observés après l'interruption du traitement n'étaient pas soutenus et ne se sont pas produits chez tous les animaux. Il semble donc que, contrairement aux opiacés ou aux benzodiazépines, le sumatriptan n'a pas le pouvoir de créer de dépendance physique.

RÉFÉRENCES

1. Blau JN. Migraine: A vasomotor instability of the meningeal circulation. *Lancet* XI:1136-1139.
2. Blier P, Bergeron R. The safety of concomitant use of sumatriptan and antidepressant treatments. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15(2):106-109.
3. 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.
4. Brown EG, Endersby CA, Smith RN, Talbot JCC. The safety and tolerability of sumatriptan: an overview. *European Neurology* 1991 ;31 (5):339-344.
5. Buzzi MG, Moskowitz MA. The anti-migraine drug sumatriptan (GR43175) selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *British Journal of Pharmacology* 1990;99:202-206.
6. Dawson A. The Efficacy of Sumatriptan in the Acute Treatment of the Nonheadache Symptoms of the Migraine Attack. *European Journal of Clin Res* 1995; 7:87-101.
7. 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.
8. 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 1.9),88-92.
9. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991;338: 13-17.
10. Friedman AP, Merritt HH. Treatment of headache. *JAMA* 1957; 163:1111-1117.
11. Goldstein M, Chen TC. The epidemiology of disabling headache. *Adv Neurol* 1982;33:377-390.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neurologies and facial pain. *Cephalgia* 1988;8(suppl 7):19-21.
13. Heyck H. Pathogenesis of migraine. In: Friedman AP, ed. *Research and clinical studies in headache - an international review*. Vol 2 Basle:Karger, 1969: 1-28.

14. 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.
15. Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, Connor HE, Oxford AW. The pharmacology of the novel 5-HT₁^L receptor agonist, GR43 175. *Cephalalgia* 1989;9(supp 9):23-33.
16. Kimball RW, Friedman HP, Vallejo E. Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology (New York)* 1960;10:107-11.
17. Leung M, Ong M. Lack of an interaction between sumatriptan and selective serotonin reuptake inhibitors. *Headache* 1995; 35(8):488-489.
18. Linet MS, Stewart WF. Migraine headache: epidemiologic perspectives. *Epidemiol Rev.* 1984;6:107-139.
19. Mathew NT, Tietjen GE, Lucker C. Serotonin syndrome complicating migraine pharmacotherapy. *Cephalalgia* 1996; 16(5):323-327.
20. McCarthy BG, Peroutka SJ. Comparative neuropharmacology of dihydroergotamine and sumatriptan (GR43175). *Headache* 1989;29(7):420-422.
21. Moskowitz MA and Buzzi MG. The superior pericarotid cavernous sinus plexus and cluster headaches. In: Sandler M and Collins GM eds. *Migraine: a spectrum of ideas*. Oxford University Press 1990:119-127.
22. Moskowitz MA, Buzzi MG. Neuroeffector functions of sensory fibres: implications for headache mechanisms and drug actions. *Journal of Neurology* 1991, 238: S18-S22.
23. Nielsen TH, Tfelt-Hansen P. Lack of effect of GR43175 on peripheral arteries in man. *Cephalalgia* 1989;9(suppl 9):93-95.
24. Olesen J. The pathophysiology of migraine. *Handbook of clinical neurology* 1986; 48(4):59-83.
25. Olsen TS, Olesen J. Regional cerebral blood flow in migraine and cluster headache. *Basic mechanisms of headache* 1988:377-391.
26. Sutherland JM, Eadie MJ. Cluster headache. *Res Clin Stud Headache* 1970;3:92-125.
27. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325(5):316-321.
28. 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.

29. Visser WH, de Vriend RH, Jaspers MW, Ferrari MD. Sumatriptan in clinical practice: a 2-year review of 453 migraine patients. *Neurology* 1996; 47(1):46-51.
30. Monographie d'Imitrex[®]. GlaxoSmithKline Inc, Ontario, Canada. 24 octobre 2007

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr SUMATRIPTAN INJECTABLE (succinate de sumatriptan)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SUMATRIPTAN INJECTABLE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SUMATRIPTAN INJECTABLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ce dépliant attentivement avant de commencer votre traitement par SUMATRIPTAN INJECTABLE. Il donne un résumé des renseignements disponibles sur ces médicaments. Conservez-le jusqu'à la fin de votre traitement au cas où vous auriez besoin de le relire.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Votre médicament, qui porte le nom de SUMATRIPTAN INJECTABLE (succinate de sumatriptan), ne peut être obtenu que sur ordonnance du médecin. La décision d'utiliser SUMATRIPTAN INJECTABLE doit être prise conjointement avec votre médecin en tenant compte de vos préférences et de vos troubles médicaux. Si vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiaque (p. ex., hypertension, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie cardiaque, vous êtes une femme ménopausée ou vous êtes un homme de plus de 40 ans), vous devez en informer le médecin pour qu'il évalue votre état cardiovasculaire et décide si SUMATRIPTAN INJECTABLE vous convient.

Les raisons d'utiliser ces médicaments :

SUMATRIPTAN INJECTABLE est destiné à soulager les migraines et les autres symptômes associés aux crises migraineuses. **Ce médicament ne doit pas être utilisé de manière régulière dans le but de prévenir les crises migraineuses ou d'en réduire la fréquence. Ne prenez SUMATRIPTAN INJECTABLE que pour traiter une crise en cours.**

Les effets de ces médicaments :

La migraine serait causée, croit-on, par une dilatation des vaisseaux sanguins dans la tête. SUMATRIPTAN INJECTABLE soulage les symptômes de la migraine en rétrécissant ces vaisseaux.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ces médicaments :

Ne prenez pas SUMATRIPTAN INJECTABLE si :

- vous êtes allergique au sumatriptan ou à tout autre

ingrédient de SUMATRIPTAN INJECTABLE (voir la section ci-après intitulée « Les ingrédients non médicinaux sont: ») ;

- vous avez des antécédents, des signes ou des symptômes de trouble cardiaque ;
- vous faites de l'hypertension ;
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou avez pris un inhibiteur de la MAO et avez cessé la prise de cet agent il y a moins de deux semaines ;
- vous prenez ou avez pris récemment (dans les dernières 24 heures) une préparation contenant de l'ergotamine, des dérivés de l'ergot ou un autre triptan utilisé pour traiter la migraine ;
- vous avez une maladie du foie grave.

SUMATRIPTAN INJECTABLE ne doit pas être utilisé pour le traitement de maux de tête autres que les crises migraineuses.

SUMATRIPTAN 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 :

Chlorure de sodium en solution.

SUMATRIPTAN INJECTABLE est exempt d'éthanol, de gluten, de lactose, de sulfite et de tartrazine.

Les formes posologiques sont :

SUMATRIPTAN INJECTABLE (6 mg ; volume total de 0,5 mL) est offert en seringues à dose unique préremplies accompagnées d'un auto-injecteur jetable à usage unique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SUMATRIPTAN INJECTABLE si :

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

- vous avez déjà dû cesser la prise de ce médicament ou de tout autre médicament en raison d'une allergie ou d'un autre problème ; vous êtes allergique aux sulfamides.
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments contre la migraine comme d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ (triptans) ou ceux renfermant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide.
- vous avez déjà eu de la difficulté à bouger un côté de votre corps pendant un épisode de migraine.
- vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC), un accident ischémique transitoire (AIT) ou vous êtes atteint(e) du syndrome de Raynaud.
- vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans.
- vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus.
- vous prenez un antidépresseur comme le lithium, un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN).
- vous avez présentement ou vous avez déjà souffert d'une maladie du foie ou des reins.
- vous avez présentement ou vous avez déjà eu des crises d'épilepsie ou des crises convulsives.
- vous croyez que ce mal de tête est différent de vos crises migraineuses habituelles.

SUMATRIPTAN INJECTABLE ne doit pas être utilisé de façon continue pour prévenir ou pour espacer les crises. N'utilisez SUMATRIPTAN INJECTABLE que pour traiter une crise migraineuse en cours.

Si vous prenez SUMATRIPTAN INJECTABLE trop souvent, cela pourrait aggraver vos maux de tête. Si c'est le cas, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre SUMATRIPTAN INJECTABLE.

Emploi de SUMATRIPTAN INJECTABLE pendant la grossesse :

À moins d'en avoir parlé à votre médecin, ne prenez pas SUMATRIPTAN INJECTABLE si vous êtes enceinte ou croyez l'être, si vous essayez de devenir enceinte ou si vous n'utilisez pas de moyen de contraception fiable.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Ne prenez pas SUMATRIPTAN INJECTABLE si vous prenez ou avez pris récemment (au cours des deux dernières semaines) un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), ou si vous avez pris dans les dernières 24 heures un médicament antimigraineux comme une préparation contenant de l'ergotamine, des dérivés de l'ergot (p. ex., dihydroergotamine ou méthysergide) ou un autre triptan.

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris ceux obtenus sur ordonnance, en vente libre ou des produits naturels ou de phytothérapie, mentionnez-le à votre médecin avant de prendre SUMATRIPTAN INJECTABLE, tout

particulièrement s'il s'agit d'un antidépresseur comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un antidépresseur tricyclique.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La fréquence à laquelle vous devez prendre votre médicament ainsi que la quantité à prendre par dose sont inscrites sur le contenant ou dans le dépliant qui se trouve à l'intérieur de l'emballage. En cas contraire, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. Faites de même en cas de doute. Ne dépassez JAMAIS la dose prescrite et ne prenez pas votre médicament plus souvent que prescrit.

Dose habituelle :

SUMATRIPTAN INJECTABLE est présenté en seringues à dose unique préremplies qui doivent être utilisées avec un auto-injecteur. Avant de utiliser l'auto-injecteur, consultez la section **DIRECTIVES CONCERNANT L'UTILISATION DE L'AUTO-INJECTEUR.**

Adultes : La dose habituelle est de 6 mg, administrés en une seule injection dans les tissus situés sous la peau (face externe de la cuisse ou partie supérieure du bras). SUMATRIPTAN 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 faire plus de deux injections (2 x 6 mg) par période de 24 heures.

Surdosage :

Si vous avez dépassé la dose prescrite, communiquez immédiatement avec votre médecin, avec l'urgence ou encore avec le centre antipoison le plus proche.

DIRECTIVES CONCERNANT L'UTILISATION DE L'AUTO-INJECTEUR

Ce feuillet vous explique comment utiliser l'auto-injecteur de SUMATRIPTAN INJECTABLE. 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 l'auto-injecteur de SUMATRIPTAN INJECTABLE avant d'être prêt à faire une injection. Gardez l'auto-injecteur de SUMATRIPTAN INJECTABLE hors de la

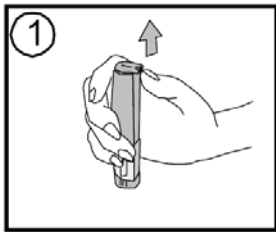
portée des enfants.

Comment choisir le point d'injection :

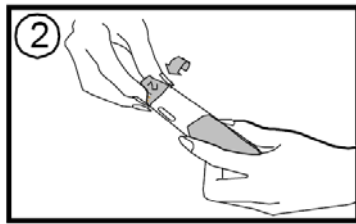
L'injection doit se faire alors que le patient est en position assise ou couchée. Le sumatriptan peut être injecté dans la face externe de la cuisse ou dans la partie supérieure du bras. Changez de point d'injection chaque jour.

Nettoyez la peau à l'endroit où vous allez faire l'injection.

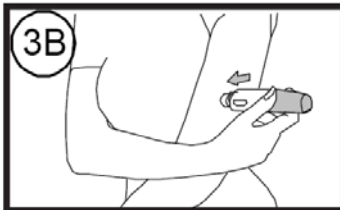
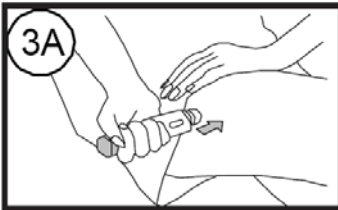
Comment utiliser l'auto-injecteur :



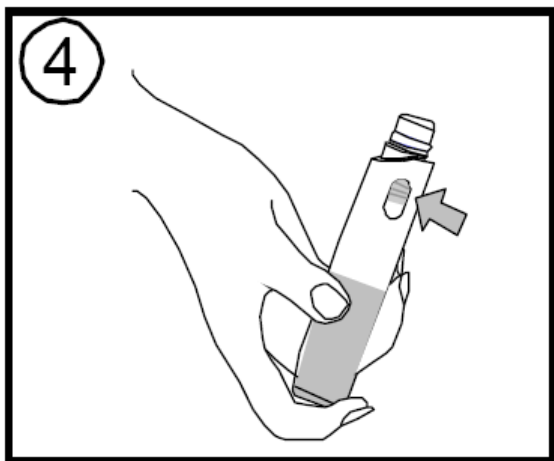
Faites glisser votre pouce vers le haut pour retirer le couvercle portant l'inscription « 1 ».



Dévissez le capuchon portant l'inscription « 2 », afin de le retirer.



Appuyez fermement l'extrémité blanche du dispositif contre le point d'injection, jusqu'à ce que la gaine de sécurité soit complètement enfoncée. Maintenez l'auto-injecteur sur le point d'injection pendant 5 secondes.



Une fois l'injection terminée, retirez l'auto-injecteur du point d'injection. Le dispositif de sécurité sera bloqué et la fenêtre ne sera plus transparente.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les autres médicaments, SUMATRIPTAN INJECTABLE peut causer certains effets indésirables. Il est possible que n'en éprouviez aucun mais, en cas contraire, ceux qui se produisent chez la plupart des gens sont généralement légers et disparaissent rapidement. Par contre, certains effets indésirables graves peuvent aussi se manifester. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces effets.

Les effets secondaires les plus courants survenus avec la prise de SUMATRIPTAN 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 disparaissant généralement en moins d'une heure

L'emploi de SUMATRIPTAN INJECTABLE peut causer de la somnolence. Par conséquent, avant de conduire ou de faire fonctionner de la machinerie, assurez-vous que cet effet secondaire ne vous affecte pas.

Autres effets possibles :

- battements cardiaques anormalement lents ou rapides, ou une sensation qu'ils sont irréguliers et(ou) trop forts ;
- troubles de la vue, habituellement passagers (scotome, nystagmus, papillotement, diplopie) ;
- dystonie (tremblements ou mouvements incontrôlables) ;
- coloration anormale des doigts et des orteils.

Si vous ressentez l'un de ces effets, parlez-en à votre médecin lors de votre prochaine visite.

Quoique très rarement, certaines personnes ont signalé les effets secondaires graves qui suivent. Pour plus de renseignements ou pour connaître la procédure à suivre si l'un ou l'autre de ces effets devait survenir, consultez le tableau à la fin de cette section.

- douleur ou serrement au niveau de la gorge ou de la poitrine ;
- perte de la vue ;
- essoufflement, respiration sifflante, serrement au niveau de la poitrine, enflure du visage, des paupières ou des lèvres ; éruptions cutanées ou boursoufflures ;
- crise convulsive ;
- douleur abdominale soudaine et intense ;
- coloration violette persistante des mains ou des pieds.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous ne vous sentez pas bien ou si vous éprouvez un symptôme inattendu ou gênant.

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 de crise cardiaque [douleur à la poitrine, transpiration, essoufflement]			√
Très rare	Battements cardiaques anormalement lents ou rapides ou sensation de battements 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 boursouffure ou urticaire]			
Très rare	Convulsions [perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables (« crise »)]			√
Très rare	Douleur dans le bas de l'abdomen et(ou) saignement rectal grave			√
Très rare	Phénomène de Raynaud [coloration violacée persistante des mains et des pieds]			√
Très rare	Perte de la vue		√	√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de SUMATRIPTAN INJECTABLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Ce médicament peut s'avérer nocif pour les enfants ; conservez-le dans un endroit sûr, hors de leur portée.

Conservez vos seringues à l'abri de la chaleur et de la lumière, car cela pourrait altérer le médicament. Conservez toujours votre médicament injectable dans son boîtier, à une température de 2 °C à 30 °C.

Si la date de péremption inscrite sur l'emballage est passée, disposez de ce médicament conformément aux instructions reçues.

À moins d'indications contraires de sa part, ne conservez pas de médicament inutilisé si votre médecin décide d'interrompre votre traitement. Disposez-en plutôt de la manière qu'on vous aura indiquée.

Point à retenir :

RAPPEL : Le médecin vous a prescrit ce médicament à vous seul. Ne le donnez à une autre personne, car même si celle-ci semble avoir des symptômes identiques aux vôtres, il pourrait lui être nuisible.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :

1 (800) 268-4127, poste 5005 (anglais) ;
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant au : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 20 juin 2011