

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrNTP-SUMATRIPTAN DF (comprimés de succinate de sumatriptan)

25 mg, 50 mg et 100 mg de sumatriptan sous forme de succinate de sumatriptan

Agoniste des récepteurs 5-HT₁

Antimigraineux

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

Date de rédaction :
Le 9 septembre 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 186849

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	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
CONSERVATION ET STABILITÉ	20
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

PrNTP-SUMATRIPTAN DF
(comprimés de succinate de sumatriptan)

25 mg, 50 mg et 100 mg de sumatriptan sous forme de succinate de sumatriptan

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés DF à 25 mg, 50 mg et 100 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, lactose, silice colloïdale, stéarate de magnésium. L'enrobage des comprimés à 25 mg et à 50 mg contient les ingrédients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polydextrose, polyéthylène glycol et triacétine. L'enrobage des comprimés à 100 mg contient les ingrédients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polydextrose, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge synthétique et triacétine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

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

NTP-SUMATRIPTAN DF 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.

Enfants (< 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).

Personnes âgées (> 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 NTP-SUMATRIPTAN DF n'est pas recommandée chez les personnes de ce groupe d'âge (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

NTP-SUMATRIPTAN DF (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 NTP-SUMATRIPTAN DF. Les syndromes de cardiopathie ischémique comprennent entre autres 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 entre autres les accidents vasculaires cérébraux de n'importe quel type ainsi que les accidents ischémiques transitoires (AIT). Les affections vasculaires périphériques comprennent entre autres 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 TEVA-SUMATRIPTAN DF 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 NTP-SUMATRIPTAN DF 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.

NTP-SUMATRIPTAN DF ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

NTP-SUMATRIPTAN DF est contre-indiqué chez les patients qui souffrent de migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique.

NTP-SUMATRIPTAN DF 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 PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de cette monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

NTP-SUMATRIPTAN DF (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 NTP-SUMATRIPTAN DF. 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 d'origine médicamenteuse : L'abus d'antimigraineux a été associé à l'exacerbation des céphalées (céphalée d'origine médicamenteuse) chez les patients prédisposés. L'arrêt du traitement peut être nécessaire.

Système 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. NTP-SUMATRIPTAN DF 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 NTP-SUMATRIPTAN DF 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'angiospasmus coronarien. NTP-SUMATRIPTAN DF ne doit pas être administré si l'évaluation cardiovasculaire du patient révèle que les antécédents médicaux ou les résultats d'examen électrocardiographiques concordent avec un angiospasmus 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 NTP-SUMATRIPTAN DF 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 NTP-SUMATRIPTAN DF. Par ailleurs, l'absence d'effets cardiovasculaires dus au médicament à l'administration de la première dose ne signifie pas que de tels effets ne puissent survenir à l'occasion d'une administration ultérieure.

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

En cas de symptômes évoquant une angine de poitrine après la prise de NTP-SUMATRIPTAN DF, il faut effectuer des ECG afin de déceler toute altération de nature ischémique.

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 NTP-SUMATRIPTAN DF.

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 angiospasmus coronarien, il convient, avant d'administrer des doses supplémentaires à un patient qui présente une symptomatologie évocatrice d'une angine de poitrine après administration de NTP-SUMATRIPTAN DF, de rechercher les signes de coronaropathie ou de prédisposition à l'angor de Prinzmetal. On doit également surveiller le patient par ECG si des symptômes similaires réapparaissent à l'occasion 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 NTP-SUMATRIPTAN DF doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'athérosclérose ou une prédisposition à l'angiospasmus (*voir* CONTRE-INDICATIONS et 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 angiospasm 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 angiospasm coronarien. Toutefois, aucun de ces effets n'a eu de conséquences graves sur le plan clinique.

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 en comprimés. Cependant, en raison du caractère non contrôlé des données de pharmacovigilance, il est impossible de déterminer avec certitude la proportion des cas signalés qui sont réellement attribuables 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'angiospasm coronarien, l'ischémie transitoire, l'infarctus du myocarde, la tachycardie et la fibrillation ventriculaires, l'arrêt cardiaque et le décès.

Certains de ces effets sont survenus en l'absence de signes de coronaropathie et semblent être le résultat d'un angiospasm 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. 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 NTP-SUMATRIPTAN DF 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 administré par voie orale, 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 à de rares occasions chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension. NTP-SUMATRIPTAN DF 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 NTP-SUMATRIPTAN DF 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.

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 NTP-SUMATRIPTAN DF. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital ou être mortelles. En 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, NTP-SUMATRIPTAN DF 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 NTP-SUMATRIPTAN DF.

Convulsions : La prudence est de rigueur lorsqu'on administre NTP-SUMATRIPTAN DF 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).

Syndrome sérotoninergique associé aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou aux inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline : Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant être mortels ont été observés chez des personnes ayant utilisé un triptan en concomitance avec un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Si un traitement concomitant par le succinate de sumatriptan et un ISRS (p. ex. fluoxétine, paroxétine, sertraline) ou un IRSN (p. ex. venlafaxine) est justifié sur le plan clinique, on recommande de surveiller étroitement le patient, particulièrement en début de traitement et lors de l'augmentation de la dose. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre une altération de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée) (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine / inhibiteurs du recaptage de la sérotonine/norépinéphrine).

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.

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'humain 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 NTP-SUMATRIPTAN DF n'est pas recommandé durant la grossesse, à moins que les bienfaits potentiels pour la mère ne 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'humain 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 NTP-SUMATRIPTAN DF 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.

Enfants (< 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.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données concernant l'utilisation du succinate de sumatriptan chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. Par conséquent, NTP-SUMATRIPTAN DF n'est pas recommandé chez les personnes de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique : Les effets de l'insuffisance hépatique sur l'efficacité et l'innocuité de NTP-SUMATRIPTAN DF n'ont pas été évalués. Cependant, le profil pharmacocinétique du sumatriptan chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée¹ (Child-Pugh, classe B) révèle que les concentrations plasmatiques de cet agent sont beaucoup plus élevées chez ces derniers après l'administration orale d'une dose de 50 mg que chez les sujets en bonne santé (tableau I). Il faut donc envisager de prescrire une dose de 25 mg par voie orale aux patients atteints d'insuffisance hépatique.

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

Tableau I — Paramètres pharmacocinétiques après administration d'une dose de 50 mg de succinate de sumatriptan par voie orale à des volontaires sains et à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée

Paramètre	Rapport moyen (Insuffisance hépatique/sujets sains) n = 8	IC ₉₀ %	p
ASC _∞	181 %	130 % à 252 %	0,009*
C _{max}	176 %	129 % à 240 %	0,007*
* Statistiquement significatif			

L'utilisation de NTP-SUMATRIPTAN DF est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (*voir* CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE et ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : Les effets de l'insuffisance rénale sur l'efficacité et l'innocuité de NTP-SUMATRIPTAN DF n'ont pas été évalués. Par conséquent, l'emploi de NTP-SUMATRIPTAN DF n'est pas recommandé chez cette population de patients.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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'angiospasme coronarien, l'ischémie

myocardique transitoire, l'infarctus du myocarde, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (voir CONTRE-INDICATIONS et 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'études contrôlées par placebo sur la migraine, 3 095 patients ont reçu au moins une dose de succinate de sumatriptan. Le tableau II dresse la liste des effets observés plus souvent chez les patients ayant reçu le succinate de sumatriptan que chez ceux ayant reçu le placebo, et dont l'incidence était supérieure ou égale à 1 %.

Tableau II — 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 orale

	Placebo	Succinate de sumatriptan 25 mg	Succinate de sumatriptan 50 mg	Succinate de sumatriptan 100 mg **
Nombre de patients	690	351	723	2 021
Nombre de crises de migraine traitées	1 187	945	1 889	14 750
Symptômes d'origine cardiaque possible				
•Sensation dans la poitrine*	0,6 %	2,3 %	2,6 %	3,2 %
•Sensation dans le cou, la gorge ou la mâchoire*	1,4 %	2,3 %	3,5 %	5,2 %
•Sensation dans les membres supérieurs*	1,2 %	1,4 %	2,5 %	3,6 %
•Palpitations	0,6 %	0,3 %	1,0 %	1,1 %
Symptômes neurologiques				
•Sensation à la tête ou au visage*	1,3 %	2,3 %	2,5 %	4,7 %
•Étourdissements	2,5 %	3,1 %	3,3 %	6,2 %
•Céphalées	3,3 %	4,0 %	2,2 %	3,3 %
•Vertiges	0,6 %	1,1 %	1,1 %	1,0 %
•Somnolence	1,6 %	1,1 %	1,2 %	2,1 %
•Tremblements	0,4 %	0,9 %	0,4 %	1,1 %
Symptômes gastro-intestinaux				
•Nausées	5,8 %	2,8 %	4,4 %	11,0 %
•Hyposalivation	1,2 %	1,4 %	1,1 %	1,2 %
•Vomissements	2,9 %	4,3 %	1,1 %	4,4 %
•Malaises et douleur gastro-intestinaux	1,4 %	1,1 %	0,8 %	2,0 %
•Malaises et douleurs dans l'abdomen	0,3 %	NS	0,4 %	1,2 %
•Diarrhée	0,9 %	0,3 %	0,6 %	1,1 %
Symptômes musculosquelettiques				
•Douleurs musculosquelettiques	0,7 %	2,3 %	0,4 %	1,4 %
•Douleurs musculaires	0,3 %	0,9 %	0,1 %	1,0 %
•Atrophie, faiblesse et fatigue musculaires	NS	0,6 %	0,4 %	1,4 %
•Oto-rhino-laryngologie				
•Infections	0,6 %	0,6 %	1,1 %	1,4 %
•Signes et symptômes nasaux	0,7 %	1,4 %	0,8 %	1,0 %
•Symptômes touchant la gorge et les amygdales	0,6 %	NS	0,4 %	2,3 %
Symptômes respiratoires				
•Infection virale	0,3 %	1,1 %	0,1 %	1,0 %
Symptômes non spécifiques				
•Sensation dans les membres*	0,4 %	1,1 %	0,4 %	1,5 %
•Sensation* dans une région non spécifiée du corps	4,5 %	5,7 %	8,0 %	9,0 %
•Malaise/Fatigue	5,1 %	3,7 %	2,6 %	9,5 %
•Sudation	0,4 %	0,6 %	0,6 %	1,6 %
* Le terme « sensation » s'entend de tout effet indésirable décrit comme une douleur ou un malaise, une pression, une lourdeur, une constriction, un serrement, une sensation de chaleur, de brûlure ou de froid, une paresthésie, une hypoesthésie, un engourdissement, des bouffées vasomotrices et des sensations étranges.				
**Y compris les patients ayant reçu jusqu'à 3 doses de 100 mg.				
NS = Non signalé.				

Le succinate de sumatriptan est généralement bien toléré. La plupart des événements étaient transitoires et ont disparu moins de 2 heures après l'administration orale.

Autres effets indésirables observés durant les essais cliniques

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

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

Effets indésirables 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'ECG 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 en 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 l'angiospasme).

Troubles du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité allant de l'hypersensibilité cutanée à l'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 avaient soit 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, telles 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 interagit 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 NTP-SUMATRIPTAN DF (*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 NTP-SUMATRIPTAN DF 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/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline : Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant être mortels ont été observés chez des personnes ayant utilisé un triptan en concomitance avec un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ : L'administration concomitante de NTP-SUMATRIPTAN DF 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'angiospasme coronarien, l'usage de ces médicaments à intervalles de moins de 24 heures est contre-indiqué.

Interactions médicament – 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 générales

Adultes :

NTP-SUMATRIPTAN DF (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 aux 30 jours n'a pas été établie. On ne doit pas dépasser la dose recommandée de NTP-SUMATRIPTAN DF.

Un soulagement significatif commence à se faire sentir environ 30 minutes après l'administration par voie orale.

Le sumatriptan soulage non seulement la douleur migraineuse, mais également les symptômes associés à la migraine (nausées, vomissements, phonophobie, photophobie). L'efficacité du sumatriptan est indépendante du moment pendant lequel ce médicament est administré au cours d'une crise migraineuse. Des études cliniques de longue durée (12 à 24 mois) portant sur les doses maximales recommandées ont révélé que le sumatriptan n'entraîne aucun signe de tachyphylaxie ou de céphalée d'origine médicamenteuse (céphalée rebond).

Personnes âgées : Aucune différence n'a été observée entre les personnes âgées en bonne santé et les volontaires plus jeunes (< 65 ans) en ce qui concerne l'effet de cet agent sur les paramètres pharmacocinétiques.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du succinate de sumatriptan chez l'enfant n'ayant pas été établies, son utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Dose recommandée et ajustement posologique

La plus petite dose de NTP-SUMATRIPTAN DF faisant preuve d'efficacité chez l'adulte est de 25 mg. La dose maximale de NTP-SUMATRIPTAN DF recommandée en une seule prise est de 100 mg. On ne doit pas dépasser la dose recommandée.

La dose optimale est de 50 mg, mais certains patients peuvent avoir besoin de 100 mg, selon leur réponse au traitement.

TEVA-SUMATRIPTAN n'est offert qu'en comprimés de 100 mg. NTP-SUMATRIPTAN DF est offert en comprimés de 25 mg, 50 mg et 100 mg.

D'après les essais cliniques, environ 50 % à 75 % des patients obtiennent un soulagement de leurs céphalées moins de 2 heures après l'administration de 100 mg par voie orale, proportion qui croît encore de 15 % à 25 % au bout de 4 heures. Des études comparatives ont montré que les comprimés à 50 mg et à 100 mg présentent une efficacité similaire. En outre, des preuves indiquent que l'administration de 50 mg ou de 100 mg serait plus efficace que l'administration de 25 mg.

S'il n'a obtenu qu'un soulagement partiel après la première dose ou que la céphalée migraineuse revient, le patient peut prendre une autre dose après 2 heures, mais il ne doit pas dépasser 200 mg par période de 24 heures.

Si le patient n'a pas répondu à la première dose, il ne doit pas prendre d'autres comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF au cours d'une seule et même crise, car il est peu probable qu'une deuxième dose procure un bienfait clinique. Il peut cependant en reprendre advenant une crise ultérieure.

Populations particulières

Adultes atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée

Des concentrations plasmatiques de sumatriptan jusqu'à 2 fois plus élevées que celles observées chez les sujets en bonne santé ont été notées chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. On peut donc envisager de prescrire une dose de 25 mg à ces patients (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Adultes atteints d'une insuffisance hépatique grave

NTP-SUMATRIPTAN DF ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Administration

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Il ne faut pas l'écraser, ni le mâcher ou le diviser.

SURDOSAGE

Quelque cas de surdosage de succinate de sumatriptan ont été signalés, cependant aucun autre effet indésirable que ceux qui ont déjà été mentionnés n'a été associé à des doses allant jusqu'à 400 mg *p.o.*

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

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

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Prouvé efficace pour le soulagement 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 concorderait 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'humain.

Effets cardiovasculaires

Des études *in vitro* sur des préparations isolées d'artères coronaires de l'épicarde humain portent à croire que l'effet prédominant de la 5-HT (à savoir la vasoconstriction) est dû à l'activation des récepteurs 5-HT₂. Cependant, les récepteurs 5-HT₁ participent également, dans une certaine mesure, à cet effet. 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

Environ 30 minutes après l'administration orale, les patients ressentent déjà un soulagement important.

Pharmacocinétique

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

Tableau III — Résumé des paramètres de pharmacocinétique du sumatriptan

Paramètre	Voie orale
Biodisponibilité	14 %
C _{max} (ng/mL)	100 mg : 50 – 60 ng/mL 25 mg : 18 ng/mL
t _{max}	100 mg : 0,5 – 5 h*
t _{1/2}	2 h (1,9 – 2,2 h)
Liaison aux protéines	14 – 21 %
Volume de distribution	170 L
Clairance plasmatique totale	1160 mL/min
Clairance plasmatique rénale	260 mL/min

*Quelque 30 à 45 minutes après l'administration, la concentration plasmatique avait déjà atteint 70 % à 80 % de la C_{max}.

Absorption / Métabolisme

Après son administration par voie orale, le sumatriptan est absorbé rapidement. La faible biodisponibilité par voie orale est principalement due au métabolisme (hépatique et présystémique), mais l'absorption incomplète y est aussi pour quelque chose. Ni la crise migraineuse, ni la consommation d'aliments ne modifient de manière appréciable l'absorption orale du sumatriptan.

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

Personnes âgées : Aucune différence n'a été observée entre les personnes âgées en bonne santé et les volontaires plus jeunes (< 65 ans) en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF doivent être conservés entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF

Les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF contiennent du sumatriptan (libre) sous forme de succinate.

Les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF contiennent également de la silice colloïdale, du lactose, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline et de la crospovidone.

L'enrobage des comprimés à 25 mg et à 50 mg contient du dioxyde de titane, du polydextrose, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de la triacétine et du polyéthylèneglycol.

L'enrobage des comprimés à 100 mg contient du dioxyde de titane, du polydextrose, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de la triacétine, du polyéthylèneglycol et de l'oxyde de fer rouge synthétique.

NTP-SUMATRIPTAN DF est offert dans les teneurs suivantes :

25 mg – Comprimés triangulaires pelliculés blancs portant l'inscription N gravée d'un côté et 25 de l'autre. Flacons de 50 comprimés et plaquettes alvéolées de 6 (1 plaquette de 6 comprimés), 24 (4 plaquettes de 6 comprimés) et 100 (10 plaquettes de 10 comprimés) comprimés.

50 mg – Comprimés triangulaires pelliculés blancs portant l'inscription N gravée d'un côté et 50 de l'autre. Flacons de 50 comprimés et plaquettes alvéolées de 6 (1 plaquette de 6 comprimés), 24 (4 plaquettes de 6 comprimés) et 100 (10 plaquettes de 10 comprimés) comprimés.

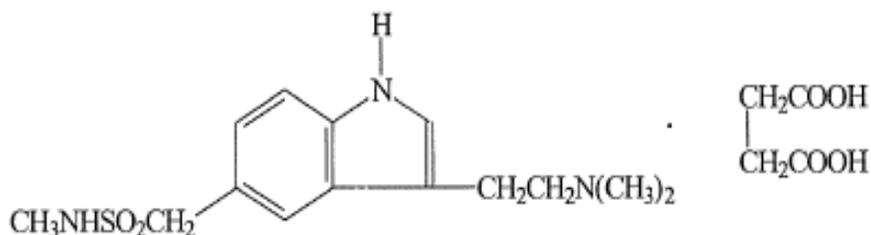
100 mg – Comprimés triangulaires pelliculés roses portant l'inscription N gravée d'un côté et 100 de l'autre. Flacons de 50 comprimés et plaquettes alvéolées de 6 (1 plaquette de 6 comprimés), 24 (4 plaquettes de 6 comprimés) et 100 (10 plaquettes de 10 comprimés) comprimés.

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 moléculaire : $C_{14}H_{21}N_3O_2S \cdot C_4H_6O_4$
- Masse moléculaire : 413,5
- Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre blanche à blanc cassé dont le point de fusion se situe entre 164,6 °C et 165,5 °C. La solubilité dans l'eau est de 54 mg/mL à 4 °C et de 101 mg/mL à 20 °C. Dans le soluté physiologique (NaCl 0,9 % p/v), elle est respectivement de 62 mg/mL et de 109 mg/mL à 4 °C et 20 °C. Le pH d'une solution aqueuse de succinate de sumatriptan à 1 % p/v est d'environ 4,9.

pK_{a1} (acide succinique) = 4,21, 5,67

pK_{a2} (amine tertiaire) = 9,63

pK_{a3} (groupement sulfonamide) = > 12

Le coefficient de partage du succinate de sumatriptan entre l'eau et le n-octanol est de :
 $\log P = 1,07$ à pH = 10,7

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF

Les paramètres pharmacocinétiques mesurés au cours d'une étude croisée à deux variables indépendantes et à répartition aléatoire portant sur l'administration d'une dose unique de deux types de comprimés de sumatriptan — NTP-SUMATRIPTAN DF à 100 mg et Imitrex^{MC} DF à 100 mg — à des sujets des deux sexes (au nombre de 32 et âgés de 18 à 40 ans) à jeun sont présentés dans le tableau ci-après.

Sumatriptan (1 x 100 mg) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	NTP- SUMATRIPTAN DF* (1 X 100 mg)	Imitrex^{MC} DF† (1 X 100 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	237,27 250,67 (38)	244,10 261,79 (41)	97,21	92,98 – 101,63
ASC _I (ng•h/mL)	247,55 261,23 (38)	254,67 272,58 (41)	97,20	93,15 – 101,43
C _{max} (ng/mL)	50,09 53,70 (41)	54,66 59,70 (43)	91,63	83,57 – 100,46
ASC _{Reftmax} (ng•h/mL)	37,36 52,97 (75)	44,75 56,82 (63)	83,48	75,64 – 92,13
t _{max} [§] (h)	2,05 (62)	1,76 (61)		
t _{1/2} [§] (h)	2,36 (21)	2,37 (25)		

* Comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF à 100 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Les comprimés Imitrex^{MC} DF à 100 mg (GlaxoSmithKline inc., Canada) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

Études cliniques

Migraine

L'efficacité du succinate de sumatriptan en comprimés dans le traitement de la migraine a été établie dans quatre études multicentriques à répartition aléatoire contrôlées par placebo. Les patients inscrits à ces études et traités étaient majoritairement de sexe féminin (84 %), de race

blanche (98 %) et étaient âgés en moyenne de 40 ans (intervalle de 18 à 65 ans). Les patients devaient prendre le médicament lorsqu'ils souffraient d'une céphalée modérée ou intense. Dans l'étude n° 2, les patients étaient autorisés à prendre jusqu'à trois doses pour traiter une seule et même crise au cours d'une période de 24 heures. Ceux qui ne répondaient pas à la première dose pouvaient prendre une deuxième dose 2 heures plus tard, et toute récurrence pouvait être traitée avec une troisième dose. Les études n° 1, 3 et 4 étaient conçues pour permettre le traitement de trois crises au maximum.

Sur le plan statistique, le soulagement obtenu après 2 heures était significativement plus important chez tous les patients ayant reçu le sumatriptan que chez ceux ayant reçu le placebo (voir le tableau IV).

Tableau IV — Pourcentage de patients ayant connu un soulagement (0/1)¹ 2 heures après l'administration d'un comprimé par voie orale pour le traitement de la migraine

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

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

- = non évalué

* $p < 0,001$ c. placebo

** $p = 0,001$ c. placebo

Dans l'étude n° 4, les patients ayant reçu 50 mg ($p = 0,002$) ou 100 mg ($p = 0,003$) ont été beaucoup plus nombreux à profiter d'un soulagement de leur céphalée après 2 heures que les patients ayant reçu 25 mg.

Quant aux patients qui souffraient au départ de nausées, de photophobie et/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

Les effets de l'administration de comprimés de succinate de sumatriptan à 50 mg et à 100 mg pendant la phase d'intensité légère d'une crise migraineuse associée à la période menstruelle ont été évalués dans deux études multicentriques à répartition aléatoire contrôlées par placebo. Au total, 816 patientes de 37 ans en moyenne (intervalle de 18 à 65 ans), souffrant de migraines depuis au moins 1 an et présentant depuis 6 mois des migraines menstruelles régulières, ont été admises à l'étude et ont été traitées. La migraine menstruelle a été définie comme étant toute migraine débutant au jour -2 et se poursuivant jusqu'au jour +4, le jour 1 correspondant au

premier jour des règles. Les patientes devaient traiter une seule crise migraineuse légère, modérée ou intense dans l'heure suivant l'apparition d'une douleur légère.

Sur le plan statistique, les patientes ayant signalé une disparition de la douleur 2 heures après la prise du comprimé étaient beaucoup plus nombreuses dans les groupes ayant reçu 50 mg ou 100 mg de succinate de sumatriptan que dans le groupe ayant reçu le placebo (voir le tableau V).

Tableau V — Pourcentage de patientes ayant obtenu un soulagement complet de la céphalée¹ 2 heures après l'administration orale d'un comprimé pour le traitement de la migraine associée aux menstruations

Étude	Placebo (%) (n = 132)	50 mg (%) (n = 138)	100 mg (%) (n = 133)
Étude n° 1	22	51*	58*
Étude n° 2	29	51*	61*
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 c. placebo			

Quant aux patientes qui souffraient au départ de nausées, de photophobie et/ou de phonophobie associées à la migraine, celles qui ont reçu le succinate de sumatriptan ont connu une diminution de la fréquence de ces symptômes par rapport à celles qui ont pris le 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 périvasculaires afférents en diminuant la pression sur les vaisseaux intracrâniens œdématisés, qui sont sensibles à la douleur.

Chez l'humain 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'ECG 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 concorde 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'humain 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'humain

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 VI).

Tableau VI — Résultats des études de toxicité aiguë (DL₅₀) chez la souris, le rat et le chien				
ESPÈCE/SOUCHE	VOIE	DL ₅₀ APPROX. (mg/kg)	DNLM (mg/kg)	DLM (mg/kg)
Souris – CRH	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'ECG 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 liée à la dose 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 concordent 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. On a observé une augmentation non significative du taux de mortalité intra-utérine après implantation, 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 de 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 les groupes témoins de la souche de rats choisie.

Des lapins ont également reçu des doses intraveineuses atteignant 8,0 mg/kg/j, lesquelles 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. Cependant, cet effet ne s'est produit qu'à des doses toxiques pour la mère, lesquelles ont entraîné des taux sanguins plus de

50 fois supérieurs à ceux observés après l'administration de doses thérapeutiques chez l'humain. 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 chez 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 de cochons d'Inde n'a causé qu'une irritation légère, voire aucune. 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* 1978; 2(8100):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 JC. The safety and tolerability of sumatriptan: an overview. *EurNeurol* 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. *Br J Pharmacol* 1990;99 (1):202-206.
6. Cutler N, Mushet GR, Davis R, Clements B, Witcher L. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: evaluation of three dosage strengths. *Neurology* 1995; 45(8 Suppl 7):S5-S9.
7. 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.
8. 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.
9. Doenicke A, Melchart D, Bayliss EM. Effective improvement of symptoms in patients with acute migraine by GR43175 administered in dispersible tablets. *Cephalalgia* 1989;9: Suppl 1.9),88-92.
10. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991;338 (8758): 13-17.
11. Friedman AP, Merritt HH. Treatment of headache. *J Am Med Assoc* 1957; 163 (13):1111-1117.
12. Goldstein M, Chen TC. The epidemiology of disabling headache. *Adv Neurol* 1982;33:377-390.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 7): 1 – 96 .

14. Heyck H. Pathogenesis of migraine. Research and clinical studies in headache - an international review. 1969; 2: 1-28.
15. 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.
16. Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, Connor HE, Oxford AW. The pharmacology of the novel 5-HT₁ receptor agonist, GR43 175. Cephalalgia 1989;9 suppl 9:23-33.
17. Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E. Effect of serotonin in migraine patients. Neurology 1960;10:107-11.
18. Leung M, Ong M. Lack of an interaction between sumatriptan and selective serotonin reuptake inhibitors. Headache 1995; 35(8):488-489.
19. Linet MS, Stewart WF. Migraine headache: epidemiologic perspectives. Epidemiol Rev. 1984;6:107-139.
20. Mathew NT, Tietjen GE, Lucker C. Serotonin syndrome complicating migraine pharmacotherapy. Cephalalgia 1996; 16(5):323-327.
21. McCarthy BG, Peroutka SJ. Comparative neuropharmacology of dihydroergotamine and sumatriptan (GR 43175). Headache 1989;29(7):420-422.
22. Moskowitz MA and Buzzi MG. The superior pericarotid cavernous sinus plexus and cluster headaches. Sandler M and Collins eds. Migraine: a spectrum of ideas. Oxford University Press 1990:119-127.
23. Moskowitz MA, Buzzi MG. Neuroeffector functions of sensory fibres: implications for headache mechanisms and drug actions. J Neurol 1991, 238: Suppl 1:S18-S22.
24. Nielsen TH, Tfelt-Hansen P. Lack of effect of GR 43175 on peripheral arteries in man. Cephalalgia 1989;9 Suppl 9:93-95.
25. Olesen J. The pathophysiology of migraine. Handbook of clinical neurology. 1986;48 (4): 59-83.
26. Olsen TS, Olesen J. Regional cerebral blood flow in migraine and cluster headache. Basic mechanisms of headache. 1988:377-391.
27. Sargent J, Kirchner JR, Davis R, Kirkhart B. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: results of a multicenter study. Neurology 1995; 45(8 Suppl 7):S10-S14.
28. Sutherland JM, Eadie MJ. Cluster headache. Resclinical stud in headache 1970; 3:92-125.

29. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomised, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31(5):314-322.
30. The Oral Sumatriptan Dose-Defining Study Group. Sumatriptan - an oral dose-defining study. *Eur Neurol* 1991;31(5):300-305.
31. The Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group. Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31(5):306-313.
32. 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.
33. Étude de biodisponibilité comparative portant sur l'administration d'une dose unique de sumatriptan sous forme de comprimés à 100 mg à des volontaires sains non fumeurs à jeun (mai-juin 2005). Données internes de Teva Canada Limitée.
34. Monographie d'Imitrex[®] et Imitrex DF[®]. GlaxoSmithKline Inc., Ontario, Canada, 24 juillet 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr NTP-SUMATRIPTAN DF (comprimés de 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 NTP-SUMATRIPTAN DF et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire ce dépliant attentivement avant de commencer votre traitement par les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF. Il donne un résumé des renseignements disponibles sur ces médicaments et ne fournit donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NTP-SUMATRIPTAN DF. Conservez-le jusqu'à la fin de votre traitement au cas où vous auriez besoin de le relire. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Votre médicament, qui porte le nom de NTP-SUMATRIPTAN DF (succinate de sumatriptan), ne peut être obtenu que sur ordonnance du médecin. La décision d'utiliser NTP-SUMATRIPTAN DF en comprimés doit être prise conjointement avec votre médecin en tenant compte de vos préférences et de vos problèmes 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 un traitement par les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF vous convient.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

NTP-SUMATRIPTAN DF en comprimés 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 les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF que pour traiter une crise en cours.**

Les effets de ce médicament :

La migraine serait causée, croit-on, par une dilatation des vaisseaux sanguins dans la tête. Les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF soulagent les symptômes de la migraine en rétrécissant ces vaisseaux.

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

Ne prenez pas NTP-SUMATRIPTAN DF dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au succinate de sumatriptan ou à tout autre ingrédient que renferme NTP-SUMATRIPTAN DF

(voir la section intitulée « Les ingrédients non médicinaux sont : »);

- Vous avez des antécédents, des signes ou 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 pour traiter la migraine;
- Vous avez une maladie du foie, quelle qu'en soit la gravité.

Les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF **ne doivent pas être utilisés pour le traitement de maux de tête autres que les crises migraineuses.**

L'ingrédient médicinal est :

Le succinate de sumatriptan.

Les ingrédients non médicinaux sont :

NTP-SUMATRIPTAN DF : cellulose microcristalline, crospovidone, lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

L'enrobage des comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF à 25 mg et à 50 mg renferme les ingrédients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polydextrose, polyéthylène glycol et triacétine. L'enrobage des comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF à 100 mg renferme les ingrédients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge synthétique, polydextrose, polyéthylène glycol et triacétine.

Les formes pharmaceutiques sont :

NTP-SUMATRIPTAN DF est offert en comprimés pelliculés de 100 mg (roses), de 50 mg (blancs) ou de 25 mg (blancs), en flacons de 50 et en boîtes de 6, 24 et 100 comprimés en plaquettes alvéolées.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser NTP-SUMATRIPTAN DF dans les cas suivants :

- Vous êtes enceinte ou croyez l'être, vous essayez de devenir enceinte ou vous n'utilisez pas un 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 un autre triptan (agoniste des récepteurs 5-HT₁) ou une préparation 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 noradrénaline (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.

Les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF ne doivent pas être utilisés de manière régulière dans le but de prévenir les crises migraineuses ou d'en réduire la fréquence. Ne prenez les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF que pour traiter une crise en cours.

Si vous prenez trop souvent des comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF, cela pourrait aggraver vos maux de tête. Si tel est le cas, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF.

Emploi de NTP-SUMATRIPTAN DF pendant la grossesse

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Ne prenez pas les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF si vous prenez ou avez pris récemment (au cours des 2 dernières semaines) un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), ou si vous avez pris dans les 24 heures précédentes 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 des médicaments sur ordonnance, des médicaments en vente libre ou des produits naturels, mentionnez-le à votre médecin avant de prendre les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF, plus 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 PRENEZ PAS plus de comprimés et n'en prenez pas plus souvent qu'on vous l'a indiqué de le faire.

Dose habituelle :

Adultes : Utilisez ce médicament conformément aux directives de votre médecin. Si le premier comprimé ne suffit pas à soulager votre migraine, ne prenez pas une autre dose de sumatriptan pour traiter la même crise. Cependant, si votre mal de tête persiste, prenez un analgésique qui ne contient pas d'ergotamine pour calmer la douleur. Vous pourrez prendre un autre comprimé de NTP-SUMATRIPTAN DF pour traiter une crise subséquente.

Les comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF peuvent être pris à n'importe quel moment durant la crise migraineuse.

Si vos symptômes réapparaissent et qu'il s'est écoulé au moins 2 heures depuis la prise du premier comprimé, vous pouvez prendre un deuxième comprimé.

Vous ne devez pas dépasser 200 mg par période de 24 heures.

Le comprimé NTP-SUMATRIPTAN DF peut être pris avec ou sans nourriture, mais il ne doit pas être divisé, ni écrasé, ni mâché. Avalez le comprimé entier, avec un verre d'eau.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les autres médicaments, NTP-SUMATRIPTAN DF en comprimés peut causer certains effets indésirables. Il est possible que n'en éprouviez aucun, mais, dans le 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 des comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF sont les suivants :

- Douleur, pression ou serrement dans une partie du corps, y compris la gorge et la poitrine;
- Sensation de lourdeur;
- Sensations inhabituelles comme un engourdissement, des picotements ou une sensation de chaleur, de brûlure ou de froid;
- Bouffées vasomotrices (rougeur du visage de courte durée);
- Sensation de malaise ou vomissements;
- Étourdissements;
- Somnolence;
- Fatigue;
- Faiblesse.

La prise des comprimés NTP-SUMATRIPTAN DF 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 :

- Battements cardiaques anormalement lents ou rapides, ou 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. Bien que 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 devaient 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 boursouflures;
- 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		Obtenez immédiatement une assistance médicale d'urgence
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquents	Sensations inhabituelles comme un engourdissement, des picotements ou une sensation de chaleur ou de froid; douleur, lourdeur ou pression dans une partie du corps, y compris la poitrine et la gorge	√		
Très rares	Symptômes d'une crise cardiaque [douleur à la poitrine, transpiration, essoufflement]			√
Très rares	Battements cardiaques anormalement lents ou rapides, ou qui semblent être irréguliers et/ou trop forts	√		
Très rares	Réactions allergiques [essoufflement, respiration sifflante, serrement au niveau de la poitrine, enflure du visage, des paupières ou des lèvres; éruptions cutanées avec boursouflures ou urticaire]			√
Très rares	Crises convulsives [perte de connaissance avec tremblements incontrôlables]			√
Très rares	Douleurs au bas de l'abdomen et/ou saignement rectal grave			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez immédiatement une
Très rare	Phénomène de Raynaud [coloration violette persistante des mains ou 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 NTP-SUMATRIPTAN DF, 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 les comprimés dans un endroit frais et sec (15 °C à 30 °C).

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

À moins d'indications contraires du médecin, ne conservez pas de médicament inutilisé si votre médecin décide d'interrompre votre traitement. Jetez-le 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 personne d'autre même si celle-ci semble avoir les mêmes symptômes que vous avez, car il pourrait lui être nuisible.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- § Faire une déclaration en ligne au MedEffet;
 - § Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
 - § Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
- Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne 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 1255005 (anglais)
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à : 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 9 septembre 2015