

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **SANDOZ SUMATRIPTAN**

Comprimés de sumatriptan, USP

50 mg et 100 mg de sumatriptan (sous forme de succinate de sumatriptan)

**Agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>**

**Antimigraineux**

Sandoz Canada Inc.  
145 Jules-Leger  
Boucherville, Quebec  
J4B 7K8

**Date de révision: 7 février 2017**

**Numéro de contrôle: 201418**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	16
SURDOSAGE .....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	20
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>21</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	21
ESSAIS CLINIQUES .....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	24
TOXICOLOGIE .....	28
RÉFÉRENCES .....	35
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>38</b>

## Pr SANDOZ SUMATRIPTAN

Comprimés de sumatriptan, USP

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	Présentation et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 50 mg et à 100 mg	<u>50 mg</u> : Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydrate, polyalcool de vinyle, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc. <u>100 mg</u> : Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, huile de coco fractionnée, hypromellose, lactose monohydraté, maltodextrine, oxyde de fer rouge, polydextrose, stéarate de magnésium et talc.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

##### Adultes

Sandoz Sumatriptan (succinate de sumatriptan) est indiqué pour le traitement des crises de migraine avec ou sans aura.

Sandoz Sumatriptan n'est pas destiné au traitement prophylactique de la migraine ni au traitement de la migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégiques (voir CONTRE-INDICATIONS). L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies pour la céphalée vasculaire de Horton, qui survient chez des sujets plus âgés, surtout de sexe masculin.

##### Pédiatrie (< 18 ans)

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

##### Gériatrie (> 65 ans)

Les données concernant l'administration de succinate de sumatriptan chez les personnes âgées de plus de 65 ans sont peu nombreuses. Par conséquent, l'emploi de sumatriptan n'est pas

recommandé chez les personnes de ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **CONTRE-INDICATIONS**

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

**Étant donné que Sandoz Sumatriptan peut entraîner des hausses de la tension artérielle, ces médicaments sont contre-indiqués chez les patients qui souffrent d'hypertension sévère ou non maîtrisée.**

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

**Les médicaments renfermant de l'ergot ont causé une prolongation des réactions angiospastiques. Étant donné que Sandoz Sumatriptan peut également causer un angiospasme coronarien et que ces effets peuvent être additifs, l'usage de Sandoz Sumatriptan dans les 24 heures précédant ou suivant la prise d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> ou de médicaments renfermant de l'ergotamine ou ses dérivés (p. ex. dihydroergotamine ou méthysergide, p. ex.) est contre-indiqué.**

**Sandoz Sumatriptan ne doit pas être administré aux patients présentant une atteinte hépatique sévère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

**Sandoz Sumatriptan est contre-indiqué chez les patients souffrant de migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique.**

**Sandoz Sumatriptan est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au sumatriptan ou à l'un des composants des préparations ou du contenant. Pour obtenir une**

**liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.**

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

**Sandoz Sumatriptan ne doit être prescrit que si le diagnostic de migraine est établi avec certitude.**

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

**Troubles psychomoteurs :** Les patients doivent être prévenus du risque de somnolence que comporte le traitement à l'aide de sumatriptan. On doit également leur conseiller d'éviter les tâches qui exigent de l'habileté (p. ex. conduite d'un véhicule ou opération de machinerie) s'ils sont somnolents.

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

### **Cardiovasculaire**

**Risque d'ischémie ou d'infarctus du myocarde et d'autres effets indésirables sur le cœur :** Le succinate de sumatriptan a été associé à une sensation passagère de douleur, de pression, de lourdeur ou de serrement à la poitrine et/ou au cou pouvant évoquer l'angine de poitrine. Dans de rares cas, les symptômes ont été reconnus comme une conséquence probable d'un angiospasme coronarien ou d'une ischémie myocardique. Par ailleurs, dans de rares cas, de graves épisodes coronariens ou d'arythmie sont survenus après l'utilisation de succinate de sumatriptan. Sumatriptan ne doit pas être administré à des patients qui souffrent d'une coronaropathie ischémique ou angiospastique connue (voir CONTRE-INDICATIONS). Il est fortement recommandé que le sumatriptan ne soit pas administré à des patients qui pourraient être atteints d'une coronaropathie jusqu'ici non diagnostiquée, étant donné la présence de facteurs de risque (p. ex. hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, femme chirurgicalement ou physiologiquement ménopausée, homme âgé de plus de 40 ans), 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. La sensibilité des techniques cardiodiagnostiques pour le cœur permettant de déceler la maladie cardiovasculaire ou la prédisposition à un angiospasme coronarien est inconnue. Si, lors de l'évaluation cardiovasculaire, les antécédents médicaux du patient ou les résultats des

**examens électrocardiographiques permettent d'évoquer un angiospasme coronarien ou une ischémie du myocarde, on ne doit pas administrer le sumatriptan (voir CONTRE-INDICATIONS).**

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

**Les patients qui prennent du succinate de sumatriptan de façon intermittente depuis longtemps et qui présentent ou viennent à présenter des facteurs de risque de coronaropathie, tels que décrits plus haut, doivent faire l'objet d'évaluations périodiques de la fonction cardiovasculaire tout au long du traitement.**

**Si des symptômes évoquant l'angine de poitrine se manifestent après utilisation de sumatriptan, l'évaluation par ECG doit être entreprise pour rechercher toute altération de type ischémique.**

*La démarche systématique décrite précédemment est conçue pour réduire la possibilité que les patients atteints de maladies cardiovasculaires non diagnostiquées soient exposés par inadvertance à Sandoz Sumatriptan.*

**Des patients ont éprouvé une gêne au niveau de la poitrine, du cou, de la gorge et de la mâchoire (y compris douleur, pression, lourdeur, serrement et dyspnée) par suite de l'administration de succinate de sumatriptan. Comme les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> peuvent entraîner un angiospasme coronarien, les patients qui ressentent des signes ou des symptômes évoquant une angine de poitrine après administration de sumatriptan doivent être évalués avant de recevoir des doses supplémentaires : on recherchera des signes de coronaropathie ou une prédisposition à l'angor de Prinzmetal. Ils doivent également faire l'objet d'une surveillance par ECG si des symptômes similaires réapparaissent lors de l'administration subséquente. De même, les patients qui éprouvent d'autres symptômes ou signes évoquant une diminution du débit artériel, notamment le syndrome d'angor intestinal ou le syndrome de Raynaud, après administration de sumatriptan doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'athérosclérose ou une prédisposition à l'angiospasme (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).**

**Troubles cardiaques et décès associés à l'usage d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> :**

**Le sumatriptan peut causer un angiospasme coronarien. Des troubles cardiaques graves, y compris l'infarctus aigu du myocarde, des perturbations du rythme cardiaque pouvant mettre la**

vie du patient en danger et des décès, ont été signalés quelques heures après l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Compte tenu de la fréquence d'utilisation des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> chez les migraineux, ces effets sont extrêmement peu fréquents. Étant donné que certains d'entre eux sont survenus en l'absence d'antécédents de cardiopathie chez des sujets ne présentant pas de coronaropathie et que les effets se sont produits peu après la prise de succinate de sumatriptan, on a conclu que certains de ces effets sont attribuables au médicament. Cependant, dans de nombreux cas où la présence d'une coronaropathie sous-jacente a été confirmée, le lien est incertain.

#### ***Expérience précommercialisation avec succinate de sumatriptan***

Parmi 6348 migraineux participants à des essais cliniques précommercialisation, contrôlés ou non, sur les comprimés de succinate de sumatriptan, deux sujets ont éprouvé, peu de temps après avoir reçu le médicament, des effets indésirables cliniques pouvant traduire un angiospasme coronarien. Aucun de ces effets n'a eu de conséquences graves sur le plan clinique.

Parmi plus de 1900 migraineux participant aux essais cliniques contrôlés précommercialisation sur succinate de sumatriptan par voie sous-cutanée, huit patients ont ressenti, pendant ou peu après la prise de succinate de sumatriptan, des effets cliniques pouvant traduire un angiospasme coronarien. Six d'entre eux présentaient des modifications de l'ECG correspondant à une ischémie transitoire mais qui n'étaient accompagnées d'aucun signe ou symptôme clinique. Des observations évoquant une coronaropathie ou la présence de facteurs de risque de coronaropathie ont été notées chez quatre de ces huit patients avant leur admission à l'étude.

Parmi les quelques 4000 migraineux participants aux essais précommercialisation, contrôlés ou non, sur le vaporisateur nasal de sumatriptan, un patient a souffert d'un infarctus sous-endocardique asymptomatique possiblement consécutif à un angiospasme coronarien.

#### ***Expérience postcommercialisation avec succinate de sumatriptan***

Des effets cardiovasculaires graves, dont certains ont entraîné la mort, ont été signalés suivant 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. Pour des raisons cliniques, plus le temps qui s'écoule entre la prise de succinate de sumatriptan et la survenue de l'effet est long, moins l'existence d'un lien causal est probable. En conséquence, on s'est plus particulièrement intéressé aux effets se produisant dans l'heure suivant la prise de succinate de sumatriptan.

Les effets cardiaques qui ont été observés dans l'heure suivant la prise de succinate de sumatriptan comprennent l'angiospasme coronarien, l'ischémie transitoire, l'infarctus du myocarde, la tachycardie et la fibrillation ventriculaires, l'arrêt cardiaque et le décès.

Certains de ces effets sont survenus en l'absence d'observations évoquant une coronaropathie et semblent être le résultat d'un angiospasme coronarien. Cependant, selon les rapports des États-Unis relatifs aux effets cardiaques graves survenus dans l'heure suivant la prise de succinate de sumatriptan, presque tous les patients présentaient des facteurs de risque de coronaropathie et la

présence d'une importante coronaropathie sous-jacente a été établie dans la plupart des cas (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

#### **Troubles vasculaires cérébraux et décès lors de l'usage d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> :**

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

#### **Études spéciales sur la pharmacologie cardiovasculaire :**

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

Dans une étude supplémentaire utilisant le même médicament, des patients migraineux ( $n = 35$ ) exempts de maladie cardiovasculaire ont été soumis à des évaluations de la perfusion myocardique à l'aide d'une tomographie par émission de positons alors qu'ils recevaient une dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée en l'absence de migraine. Une réserve vasodilatatrice coronarienne moindre (~ 10 %), une résistance coronarienne accrue (~ 20 %) et un débit myocardique hyperémique réduit (~ 10 %) ont été notés. La pertinence de ces observations pour l'utilisation de cet agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> aux doses orales recommandées est inconnue.

Aucune étude semblable portant sur le succinate de sumatriptan n'a été effectuée. Cependant, étant donné les propriétés pharmacodynamiques communes des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, 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 reliées à l'angiospasme :**

Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> peuvent causer des réactions angiospastiques autres que l'angiospasme coronarien. Une vaste expérience de postcommercialisation révèle que le succinate

de sumatriptan est associé, dans de rares cas, à une ischémie vasculaire périphérique et à une ischémie colique avec douleur abdominale et diarrhée sanglante et que, dans des cas isolés, les patients ne présentaient aucun antécédent ni ne prenaient de médicaments de façon concomitante.

### **Hausses de la tension artérielle :**

Une hausse importante de la tension artérielle, y compris une crise hypertensive, a été signalée en de rares occasions chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension. Le sumatriptan est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypertension sévère ou non maîtrisée (voir CONTRE-INDICATIONS). Pour ce qui est des patients dont l'hypertension est maîtrisée, on doit administrer le sumatriptan avec prudence, car on a observé des hausses passagères de la tension artérielle et une résistance vasculaire périphérique dans une faible proportion de cas.

### **Immunitaire**

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes) peuvent se produire chez les patients recevant des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> notamment Sandoz Sumatriptan. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital ou être fatales. En général, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments risquent plus de se produire chez les personnes ayant des antécédents de sensibilité à des allergènes multiples (voir CONTRE-INDICATIONS). Compte tenu de la possibilité de réactions d'hypersensibilité croisée, Sandoz Sumatriptan ne doit pas être administré à des patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> chimiquement apparentés. On a signalé des cas de réaction allergique après administration de Sandoz Sumatriptan chez des patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides. Ces réactions allaient d'une hypersensibilité cutanée à l'anaphylaxie.

### **Neurologique**

On doit prendre soin d'exclure la présence d'autres affections neurologiques potentiellement graves avant de traiter la céphalée chez des patients qui n'ont pas été diagnostiqués précédemment comme migraineux ou qui ressentent une céphalée qui leur semble inhabituelle. Dans de rares cas, il a été signalé que des patients avaient reçu un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> pour traiter des céphalées sévères qui, par la suite, se sont révélées consécutives à une lésion neurologique en évolution. Dans le cas de patients récemment diagnostiqués ou de patients présentant des symptômes atypiques, le diagnostic de migraine doit être reconsidéré si aucune réponse n'est obtenue après la première dose de sumatriptan.

**Convulsions :** La prudence est de rigueur lorsque sumatriptan est administré à des patients qui ont des antécédents de convulsions ou qui présentent d'autres facteurs de risque, tels que des lésions cervicales de structure, qui abaissent le seuil convulsif. De rapports de pharmacovigilance font aussi état de rares cas de convulsions consécutives à l'administration de succinate de sumatriptan chez des patients qui ne présentaient pas de facteurs de risque et d'antécédents de convulsions (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Troubles du système nerveux).

**Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine/norépinéphrine et syndrome sérotoninergique :** Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont été signalés lors de l'utilisation combinée d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la

sérotonine/norépinéphrine (IRSN) et de triptans. Si un traitement concomitant par Sandoz Sumatriptan et un ISRS (comme la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline) ou un IRSN (comme la venlafaxine) est cliniquement justifié, une surveillance étroite du patient est indiquée, particulièrement lors de la mise en route du traitement et d'une augmentation de la dose. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système 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).

### **Ophthalmologique**

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

### **Populations particulières**

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

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

Lors d'une étude sur la fertilité 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 d'une dose de 6 mg et environ 200 fois supérieurs à

ceux 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, alors que les taux plasmatiques maximaux ont atteint approximativement 100 fois ceux qui ont été observés chez l'humain après administration par voie sous-cutanée et approximativement 150 fois ceux observés chez l'humain après administration par voie orale.

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

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du succinate de sumatriptan chez les enfants n'ont pas été établies. Leur utilisation n'est donc pas recommandée chez des personnes de ce groupe d'âge.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les données concernant l'administration de succinate de sumatriptan chez les personnes âgées de plus de 65 ans sont peu nombreuses. Par conséquent, l'emploi du sumatriptan n'est pas recommandé chez les personnes de ce groupe d'âge.

**Patients présentant une atteinte hépatique :** Les effets d'une atteinte hépatique sur l'efficacité et l'innocuité de succinate de sumatriptan n'ont pas été évalués. Cependant, le profil pharmacocinétique du sumatriptan chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée<sup>1</sup> (catégorie B de Child-Pugh) révèle que les concentrations plasmatiques de succinate de sumatriptan après l'administration orale d'une dose de 50 mg sont beaucoup plus élevées chez ces derniers que chez les sujets sains (tableau 1). En conséquence, l'administration de sumatriptan par voie orale ou intranasale n'est pas recommandée chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques après l'administration par voie orale d'une dose de 50 mg de succinate de sumatriptan à des volontaires sains et à des patients présentant une atteinte hépatique modérée**

Paramètre	Rapport moyen (patients présentant une atteinte hépatique/sujets sains) <i>n</i> = 8	IC à 90 %	Valeur de <i>p</i>
ASC	181 %	130 à 252 %	0,009*
C <sub>max</sub>	176 %	129 à 240 %	0,007*

\* Significatif sur le plan statistique

Il n'y a pas de différence statistique entre les volontaires sains et les patients présentant une atteinte hépatique modérée (catégorie B de Child-Pugh) quant aux paramètres pharmacocinétiques mesurés après l'administration de 6 mg de sumatriptan par voie sous-cutanée. Toutes les formes galéniques du sumatriptan sont contre-indiquées chez les patients

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

présentant une atteinte hépatique sévère (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Patients présentant une atteinte rénale :** Les effets d'une atteinte rénale sur l'efficacité et l'innocuité de succinate de sumatriptan n'ont pas été évalués. Par conséquent, l'utilisation de succinate de sumatriptan chez des patients accusant cette affection n'est pas recommandée.

#### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Aucune épreuve de laboratoire spéciale n'est recommandée pour la surveillance des patients avant ou après un traitement à l'aide de succinate de sumatriptan.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

**Des troubles cardiaques graves, dont certains qui ont entraîné la mort, sont survenus après un traitement par les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Il s'agit de cas extrêmement rares qui ont été le plus souvent constatés chez des patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie. Les rapports incluaient un angiospasme coronarien, une ischémie myocardique transitoire, un infarctus du myocarde, une tachycardie ventriculaire et une fibrillation ventriculaire (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

#### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

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

#### **Expérience dans les essais cliniques contrôlés avec le succinate de sumatriptan**

**Effets indésirables typiques des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> :** Comme cela se produit avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, le succinate de sumatriptan a été associé à des sensations de lourdeur, de pression, de serrement ou de douleur pouvant être intenses et qui sont susceptibles d'affecter n'importe quelle partie du corps, notamment la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les membres supérieurs.

**Innocuité immédiate :** Au cours d'essais contrôlés par placebo portant sur le traitement de la migraine, 3095 patients ont reçu au moins une dose de succinate de sumatriptan. Les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % lors de ces essais, indépendamment de la dose du succinate de sumatriptan administrée, et qui étaient plus fréquents que dans le groupe placebo sont énumérés ci-après (tableau 2).

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

	Placebo	Succinate de sumatriptan 25 mg	Succinate de sumatriptan 50 mg	Succinate de sumatriptan 100 mg**
Nombre de patients	690	351	723	2021
Nombre de migraines traitées	1187	945	1889	14750
<b>Symptômes possiblement d'origine cardiaque</b>				
• sensations dans la poitrine*	0,6%	2,3%	2,6%	3,2%
• sensations au niveau du cou, de la gorge ou de la mâchoire*	1,4%	2,3%	3,5%	5,2%
• sensations dans les membres supérieurs*	1,2%	1,4%	2,5%	3,6%
• palpitations	0,6%	0,3%	1,0%	1,1%
<b>Neurologiques</b>				
• sensations au niveau du visage ou de la tête*	1,3%	2,3%	2,5%	4,7%
• étourdissements	2,5%	3,1%	3,3%	6,2%
• céphalées	3,3%	4,0%	2,2%	3,3%
• vertige	0,6%	1,1%	1,1%	1,0%
• somnolence	1,6%	1,1%	1,2%	2,1%
• tremblement	0,4%	0,9%	0,4%	1,1%
<b>Gastro-intestinaux</b>				
• 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%
• gêne ou douleur gastro-intestinale	1,4%	1,1%	0,8%	2,0%
• gêne ou douleur abdominale	0,3%	NR	0,4%	1,2%
• diarrhée	0,9%	0,3%	0,6%	1,1%
<b>Locomoteurs</b>				
X douleur musculosquelettique	0,7%	2,3%	0,4%	1,4%
X myalgie	0,3%	0,9%	0,1%	1,0%
X atrophie, faiblesse et fatigue musculaires	NR	0,6%	0,4%	1,4%
<b>Oto-rhino-laryngologiques</b>				
X infections	0,6%	0,6%	1,1%	1,4%
X signes et symptômes nasaux	0,7%	1,4%	0,8%	1,0%
X symptômes touchant la gorge et les amygdales	0,6%	NR	0,4%	2,3%
<b>Respiratoires</b>				
X infection virale	0,3%	1,1%	0,1%	1,0%
<b>Non spécifiques</b>				
X sensations dans les membres*	0,4%	1,1%	0,4%	1,5%
X sensations* (région corporelle non précisée)	4,5%	5,7%	8,0%	9,0%
X malaise/fatigue	5,1%	3,7%	2,6%	9,5%
X sudation	0,4%	0,6%	0,6%	1,6%

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

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

NR = Non rapporté

En général, le succinate de sumatriptan est bien toléré. La plupart des effets indésirables ont été passagers et sont disparus spontanément moins de 2 heures après administration orale.

#### **Autres effets observés lors d'essais cliniques**

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

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

#### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

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

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

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

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

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

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

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

Nystagmus, scotome.

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

**Autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> :** L'administration de succinate de sumatriptan avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> n'a pas été étudiée chez des patients migraineux. Comme, théoriquement, l'administration conjointe de différents agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> comportent un risque accru d'angiospasme coronarien, l'usage de ces médicaments à intervalles de moins de 24 heures est contre-indiqué.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

À notre connaissance, le succinate de sumatriptan n'interfère pas avec les épreuves de laboratoire couramment utilisées en pratique clinique.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

#### **Adultes :**

**Sandoz Sumatriptan (succinate de sumatriptan) est indiqué pour le traitement 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 Sandoz Sumatriptan.**

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

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

**Pédiatrie (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de succinate de sumatriptan en pédiatrie n'ont pas été établies, et leur utilisation chez ce groupe de patients n'est donc pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Les effets significatifs commencent 30 minutes après la prise du médicament.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La dose minimale efficace chez l'adulte est d'un comprimé Sandoz Sumatriptan à 25 mg. La dose maximale recommandée en une seule prise est de 100 mg. La dose optimale est d'un comprimé à 50 mg. Cependant, selon les besoins du patient et sa réponse au traitement, une dose de 100 mg peut s'avérer nécessaire. On ne doit pas dépasser la dose recommandée.

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

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

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

### **Populations particulières**

#### **Adultes présentant une atteinte hépatique légère ou modérée**

Des concentrations plasmatiques de sumatriptan jusqu'à deux fois plus élevés que chez les volontaires sains ont été observés chez des patient présentant une atteinte hépatique légère ou modéré. En conséquence, l'administration d'une dose de 25 mg peut être considéré chez ces patients (catégorie A et B de Child Pugh) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients présentant une atteinte hépatique).

#### **Adultes présentant une atteinte hépatique sévère**

Toutes les formes galéniques du sumatriptan sont contre-indiquées chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (voir CONTRE-INDICATIONS). Sandoz Sumatriptan est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Administration**

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

## **SURDOSAGE**

Il y a eu quelques cas de surdosage avec le succinate de sumatriptan. Des doses allant jusqu'à 400 mg par voie orale n'ont pas été associées à d'autres effets indésirables que ceux qui ont déjà été mentionnés.

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

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

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux présumé, contactez immédiatement le centre antipoison de votre région

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Les préparations de succinate de sumatriptan se sont avérées efficaces pour le soulagement des migraines. Le sumatriptan est un agoniste d'un sous-type de récepteur à 5-hydroxytryptamine<sub>1D</sub> (5-HT<sub>1D</sub>) vasculaire (sous-type provenant de la classe des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>); il n'a qu'une faible

affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et son action (déterminée par des essais standard de fixation de radioligands) ou son activité pharmacologique est négligeable sur les sous-types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5A</sub> ou 5-HT<sub>7</sub> ou les récepteurs alpha<sub>1</sub>-, alpha<sub>2</sub>- ou bêta-adrénergiques, les récepteurs à dopamine D<sub>1</sub> ou D<sub>2</sub>, les récepteurs muscariniques et les récepteurs à benzodiazépines.

L'action thérapeutique du succinate de sumatriptan dans les cas de migraine est en général attribuée à leur activité agoniste sur les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>/5-HT<sub>1D</sub>. Deux théories sont présentement proposées pour expliquer l'efficacité des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> dans le traitement de la migraine. Selon la première théorie, l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> situés sur les vaisseaux sanguins intracrâniens et notamment dans les anastomoses artério-veineuses, provoque une vasoconstriction, ce qui correspondrait au soulagement de la migraine. Selon la deuxième théorie, l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> situés sur les fibres périvasculaires du système trigéminal freinerait la libération de neuropeptides pro-inflammatoires. Ces théories ne s'excluent pas mutuellement.

Les données expérimentales provenant d'études chez l'animal indiquent que le sumatriptan active également les récepteurs 5-HT<sub>1</sub> situés sur les terminaisons périphériques du trijumeau qui innervent les vaisseaux sanguins intracrâniens, ce qui inhibe la libération de neuropeptides. On pense que cette inhibition de la libération de neuropeptides peut contribuer à l'action antimigraineuse du sumatriptan chez l'humain.

### **Effets cardiovasculaires**

Des études *in vitro* sur des préparations isolées d'artères coronaires de l'épicarde humain portent à croire que l'effet prédominant de la 5-HT (à savoir la vasoconstriction) est dû à l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Cependant, les récepteurs 5-HT<sub>1</sub> participent également dans une certaine mesure à cet effet. Des augmentations transitoires des pressions systolique et diastolique (jusqu'à 20 mm Hg) qui se manifestent rapidement (en quelques minutes) sont survenues après administration par voie i.v. à des volontaires sains de doses allant jusqu'à 64 µg/kg (3,2 mg pour un sujet de 50 kg). Ces changements n'étaient pas reliés à la dose et les paramètres sont redevenus normaux dans les 10 à 15 minutes. Toutefois, après administration de 200 mg de sumatriptan par voie orale ou de 40 mg par voie intranasale, les augmentations moyennes de la pression sanguine de pointe ont été plus faibles et plus lentes à se manifester qu'après administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

### **Pharmacodynamie**

Un soulagement significatif commence à se faire sentir environ 10 à 15 minutes après l'injection sous-cutanée, 15 minutes après l'administration intranasale et 30 minutes après l'administration orale.

### **Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques observés après l'administration de sumatriptan par voie orale sont présentés au Tableau 3.

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

**Tableau 3: Résumé des paramètres pharmacocinétiques**

Paramètre	Administration orale
Biodisponibilité	14%
C <sub>max</sub> (ng/mL)	100 mg: 50 - 60 ng/mL 25 mg: 18 ng/mL
T <sub>max</sub>	100 mg: 0,5 - 5 h*
T <sub>1/2</sub>	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

\* Les valeurs de C<sub>max</sub> ont été atteintes dans une proportion de 70 % à 80 % dans les 30 à 45 minutes suivant l'administration.

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

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

**Excrétion :** La clairance extra-rénale du sumatriptan représente environ 80 % de sa clairance totale. Le principal métabolite, un analogue de l'acide indolacétique du sumatriptan, est surtout éliminé par les reins, sous forme d'acide libre (35 %) et de glucuroconjugué (11 %). Cet analogue n'agit ni sur les récepteurs 5-HT<sub>1</sub> ni sur les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Aucun métabolite secondaire n'a été identifié.

#### **Populations particulières et états pathologiques**

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

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les comprimés Sandoz Sumatriptan doivent être conservés entre 15°C et 30 °C.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Éventail des présentations**

Les comprimés Sandoz Sumatriptan de 50 mg sont blancs à blancs cassés, triangulaires et enrobés, portant l'inscription logo « S50 » sur un côté et rien sur l'autre. Disponible en plaquettes alvéolées de 6 comprimés (1 x 6 comprimés) dans une boîte.

Les comprimés Sandoz Sumatriptan de 100 mg sont roses, triangulaires et enrobés, portant l'inscription logo « S100 » sur un côté et rien sur l'autre. Disponible en plaquettes alvéolées de 6 comprimés (1 x 6 comprimés) dans une boîte.

Chaque comprimé contient 50 mg ou 100 mg de sumatriptan (base) sous forme de succinate.

### **Composition**

Les comprimés Sandoz Sumatriptan contiennent 50 mg ou 100 mg de sumatriptan (base) sous forme de succinate.

Les comprimés Sandoz Sumatriptan 50 mg contiennent aussi (ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, polyalcool de vinyle, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

Les comprimés Sandoz Sumatriptan 100 mg contiennent aussi (ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, huile de coco fractionnée, hypromellose, lactose monohydraté, maltodextrine, oxyde de fer rouge, polydextrose, stéarate de magnésium et talc.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

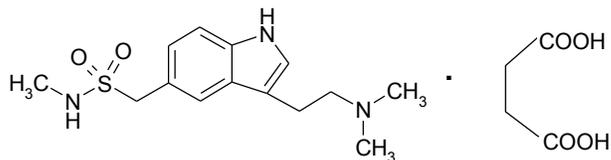
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : succinate de sumatriptan (USAN, BAN et DCI)

Nom chimique : 3-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-indole-5-méthane sulfamide, succinate (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire:  $C_{14}H_{21}N_3O_2S \cdot C_4H_6O_4$ , 413,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le succinate de sumatriptan est une poudre blanche à blanc cassé, ayant un point de fusion : entre 164,6 °C et 165,5 °C.

Solubilité : Dans l'eau (4 °C) = 54 mg/mL

Dans l'eau (20 °C) = 101 mg/mL

Dans une solution saline (0,9 % p/v, 4 °C) = 62 mg/mL

Dans une solution saline (0,9 % p/v, 20 °C) = 109 mg/mL

pH et pKa : Le pH d'une solution aqueuse de succinate de sumatriptan à 1 % p/v est d'environ 4,9.

pKa1 (acide succinique) = 4,21, 5,67

pKa2 (amine tertiaire) = 9,63

pKa3 (groupe sulfamide) > 12

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

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité, croisée à deux bras, à dose unique, dans un état de jeûne a été menée en utilisant les comprimés Sumatriptan à 100 mg contre les comprimés IMITREX<sup>MD</sup> à 100 mg de GlaxoSmithKline. L'étude était menée chez 24 sujets sains tous à jeun. Il n'y en avait pas de retrait. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 4**

**TABLEAU SOMMAIRE POUR LES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ POUR ÉTUDE À DOSE UNIQUE**

Succinate de sumatriptan (1 x 100 mg) De données mesurées <b>Aucune correction apportée aux puissances</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
PARAMÈTRE	TEST*	RÉFÉRENCE†	% RAPPORT DE LA MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	90% INTERVALLE DE CONFIANCE
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	194,98 200,55 (24,01)	188,28 194,40 (26,88)	103,56	97,84 - 109,61
ASC <sub>1</sub> (ng.h/mL)	207,30 212,38 (22,63)	199,93 205,37 (25,45)	103,69	97,82 - 109,91
C <sub>max</sub> (ng/mL)	43,47 46,21 (34,11)	42,06 43,68 (28,09)	103,37	92,81 - 115,12
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,29 (86,71)	2,23 (59,44)	----	
T <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (h)	2,42 (20,03)	2,32 (16,81)	----	

\* Comprimé de Sumatriptan à 100 mg.

† Comprimé d'IMITREX<sup>MD</sup> à 100 mg, GlaxoSmithKline inc. et acheté au Canada.

§ Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement.

|| Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement.

### 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 et contrôlées par placebo. Les patients inscrits à ces études et traités étaient majoritairement de sexe féminin (84 %), de race blanche (98 %) et étaient âgés en moyenne de 40 ans (tranche d'âge : de 18 à 65 ans). Les patients devaient prendre un médicament lorsqu'ils souffraient d'une céphalée modérée ou sévère. Dans l'étude 2, jusqu'à trois doses étaient autorisées pour traiter une seule et même crise dans un délai de 24 heures : ceux qui ne répondaient pas à la première dose pouvaient prendre

une deuxième dose deux heures plus tard, et toute récurrence de la migraine pouvait être traitée avec une troisième dose. Les études 1, 3 et 4 étaient conçues pour permettre le traitement de trois crises au maximum.

Le soulagement de la céphalée deux heures après la prise des comprimés était significativement supérieur, sur le plan statistique, dans tous les groupes traités par le sumatriptan comparativement au placebo (voir le tableau 5).

**Tableau 5: Pourcentage de patients obtenant un soulagement de la céphalée (0/1)<sup>1</sup> deux heures après la prise de comprimés 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)

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

- = non évalué

\* p<0,001 vs. placebo

\*\* p=0,001 vs. placebo

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

Chez les patients souffrant au départ de nausées, de photophobie et/ou de phonophobie associées à la migraine, la fréquence de ces symptômes a diminué à la suite de l'administration des comprimés de succinate de sumatriptan comparativement au placebo.

### Migraine cataméniale

Deux études multicentriques, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo ont permis d'évaluer le traitement par les comprimés de succinate de sumatriptan à 50 mg et à 100 mg administrés pendant la phase d'intensité légère d'une crise migraineuse associée à la période menstruelle. Au total, 816 patientes âgées en moyenne de 37 ans (tranche d'âge : 18 à 65 ans), souffrant de migraines depuis au moins 1 an, et présentant régulièrement depuis 6 mois des migraines menstruelles ont été admises à l'étude et traitées. La migraine menstruelle a été définie comme toute migraine débutant au jour -2 et se poursuivant jusqu'au jour +4, le jour 1

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

Dans le cadre du traitement de la migraine cataméniale, le pourcentage de patientes chez qui la douleur a disparu 2 heures après la prise des comprimés était significativement supérieur, sur le plan statistique, dans les groupes sous le succinate de sumatriptan à 50 mg et à 100 mg comparativement au groupe placebo (voir le tableau 6).

**Tableau 6: Pourcentage de patientes ayant obtenu un soulagement complet de la céphalée<sup>1</sup> 2 heures après la prise de comprimés pour le traitement de la migraine cataméniale**

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

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

\* p<0,001 vs. placebo

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie animale

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

Sur des préparations isolées de veine saphène de Beagle qui contiennent des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, le sumatriptan avait une CE<sub>50</sub><sup>2</sup> de 302 nM, alors que la 5-HT avait une CE<sub>50</sub> de 44 nM.

Sur des préparations isolées de veine saphène de chat, le sumatriptan (à des concentrations pouvant atteindre 10 mcM) n'avait aucune activité sur les récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, ce qui porte à croire que le sumatriptan est un agoniste très spécifique; il n'agirait donc que sur certains récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. La différence d'action du sumatriptan sur les récepteurs de ces deux préparations isolées (veines saphènes de Beagle et de chat) montre que les récepteurs 5-HT<sub>1</sub> sont hétérogènes.

Le sumatriptan n'a pratiquement aucune activité sur les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> dont l'activation commande la contraction de l'aorte de lapin isolée (concentration atteignant 50 mcM) ni sur les

<sup>2</sup> Concentration molaire nécessaire pour obtenir la moitié de la réponse maximale

récepteurs 5-HT<sub>3</sub> dont l'activation commande la dépolarisation du nerf vague de rat isolé (concentration atteignant 100 mcM).

La sélectivité du sumatriptan a de plus été confirmée par des études sur des préparations isolées de veine saphène de chien et de tronc basilaire de chien et de primate. Dans ces essais, l'action du sumatriptan n'a pas été modifiée par la présence d'antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub>, soit respectivement la kétansérine et le MDL72222. Des études de fixation de radioligands ont fourni d'autres preuves de la haute spécificité du sumatriptan. Le sumatriptan a présenté une forte affinité pour certains sous-types de récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, notamment le sous type 5-HT<sub>1D</sub>, mais il n'a aucune affinité importante pour d'autres récepteurs à neurotransmetteurs, comme les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, alpha1, alpha2, bêta1, les récepteurs à dopamine D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, à benzodiazépines ou les récepteurs muscariniques. Sur une préparation isolée de tronc basilaire humain, la méthiothépine a antagonisé de manière spécifique et comparable les effets contractiles de la sérotonine et du sumatriptan, ce qui porte à croire que ces deux produits font contracter cette artère en agissant sur le même type de récepteur. Ce récepteur semble être identique au récepteur 5-HT<sub>1</sub> dont l'activation est responsable de la contraction de la veine saphène de chien en préparation isolée et de la contraction des vaisseaux cérébraux du chien ou du primate.

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

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

Chez l'homme et les autres espèces animales étudiées, le principal métabolite du sumatriptan, le GR49336, n'a aucune activité pharmacologique sur les récepteurs 5-HT<sub>1</sub> ni sur les autres sous types de récepteurs à 5-HT vasculaires.

Chez le Beagle anesthésié, le sumatriptan (1-1000 mcg/kg, i.v.) a provoqué *in vivo* une diminution spécifique de longue durée, liée à la dose, du débit sanguin dans les carotides, tout en ne modifiant que peu ou pas la tension artérielle. La dose i.v. de sumatriptan capable de provoquer la moitié de la vasoconstriction maximale a été de  $39 \pm 8$  mcg/kg. La vasoconstriction maximale a été atteinte avec des doses i.v. comprises entre 300 et 1000 mcg/kg.

Chez le Beagle anesthésié, la vasoconstriction des carotides provoquée par le sumatriptan est réalisée par l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> puisqu'elle est contrée par la méthiothépine, un antagoniste sélectif de ces récepteurs.

Chez le chat anesthésié, le sumatriptan (30-1000 mcg/kg, i.v.) a provoqué une diminution, liée à la dose, de la proportion du débit cardiaque traversant les anastomoses artério-veineuses.

À des doses atteignant 1000 mcg/kg, i.v., le sumatriptan a eu peu d'effet sur la résistance vasculaire dans bien d'autres lits vasculaires. Par contre, l'administration d'ergotamine (30 mcg/kg) a causé des augmentations importantes de la vasoconstriction dans la plupart des lits vasculaires examinés.

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

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

Chez le singe éveillé, à des doses cumulatives atteignant 1000 mcg/kg, il n'y a eu aucun effet significatif sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, l'ÉCG ni la fréquence respiratoire, explicable par l'administration i.v. de sumatriptan.

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

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

### **Pharmacocinétique animale**

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

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

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

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

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

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

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

Chez toutes les espèces étudiées, la fixation du sumatriptan aux protéines plasmatiques, pour des concentrations allant de 10 à 1000 ng/mL, était faible, soit 21 % ou moins. Le <sup>14</sup>C-GR43175 était fixé aux hématies de façon réversible.

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

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

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

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

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

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

### **Pharmacodynamie clinique**

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

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

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

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

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Des doses orales uniques de sumatriptan atteignant 2000 mg/kg chez le rat et 1200 mg/kg chez la souris ont été bien tolérées.

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

Chez le rat, une dose de 2 mg/kg administrée par voie sous-cutanée a été mortelle. Chez le chien, des doses de 20 ou de 100 mg/kg administrées par voie sous-cutanée n'ont pas été mortelles. Les réactions au traitement ont été semblables, indépendamment des espèces animales et des voies d'administration utilisées. Exception faite des dommages au site d'injection, aucun changement macroscopique ni microscopique n'a été observé dans les tissus (voir le tableau 7).

**Tableau 7: Résultats d'études de toxicité aiguë (DL<sub>50</sub>) chez la souris, le rat et le chien**

Espèce/souche	Voie	DL <sub>50</sub> Approx. (mg/kg)	DNLM (mg/kg)	DLM (mg/kg)
Souris: CRH	ORALE	1500	≥ 1200	> 1200
Souris: CRH	INTRAVEINEUX	> 15, < 20	≥ 15	≤ 20
Rat: RH	ORALE	> 2000	≥ 2000	> 2000
Rat: SD	ORALE	> 2000	≥ 2000	> 2000
Rat: RH	INTRAVEINEUX	> 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 minimale

(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/jour ou par voie sous-cutanée à des doses atteignant 81 mg/kg/jour.

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

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

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

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

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

Dans les études qui ont duré 24 et 72 semaines et qui ont été menées chez des rats recevant par voie orale des doses de sumatriptan de 5, 50 ou 500 mg/kg/jour, les signes cliniques ont été

semblables à ceux observés dans des études antérieures de toxicité par voie orale menées chez le rat; ces signes étaient légers et transitoires.

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

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

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

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

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

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

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

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

Dans l'étude de 60 semaines, des changements transitoires liés à la dose sont survenus à la surface de la cornée. Cependant, ces changements n'étaient pas associés au traitement, comme l'ont montré les examens microscopiques.

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

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

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

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

### **Carcinogénèse**

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

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

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

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

## **Mutagenèse**

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

À la plus forte concentration (5000 mcg/mL) testée *in vitro* sur des cellules de mammifères V-79, le sumatriptan s'est uniquement révélé faiblement cytotoxique.

## **Reproduction et tératologie**

Dans des études d'organogenèse menées chez le rat, des doses orales atteignant 500 mg/kg/jour n'ont eu aucun effet indésirable sur les paramètres fœtaux évalués, mais une dose orale de 1 000 mg/kg/jour s'est révélée toxique tant pour la mère que pour l'embryon.

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

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

Dans la seconde étude de doses orales, les résultats ont été semblables. Aucun effet indésirable n'est apparu aux deux doses les plus faibles. À la dose la plus élevée (50 mg/kg), une réduction sévère du gain pondéral chez la mère a été observée. Divers effets attribués à la toxicité maternelle ont été observés également chez les fœtus. Il y a eu une légère réduction du poids fœtal moyen (37,7 g chez les témoins; 35,3 g pour la dose de 50 mg/kg), de légères augmentations dans la fréquence des variantes squelettiques courantes (fréquence de 8,8 % pour les témoins, et de 20,8 % pour la dose de 50 mg/kg; la moyenne de référence est de 6,2 %, avec un intervalle de 1,3 % à 13,3 %), ainsi qu'une augmentation de la fréquence des modifications d'emplacement de certains vaisseaux de l'arc aortique (fréquence de 12,8 % chez les témoins, soit 3 portées atteintes sur 20, et de 25 % pour la dose de 50 mg/kg, soit 10 portées atteintes sur 14).

Les études sur le transfert placentaire chez des lapines gravides ont montré que de petites quantités de sumatriptan peuvent traverser la barrière placentaire. La quantité décelée était de 71,2 ng de sumatriptan par gramme de fœtus après l'administration d'une dose orale de 5 mg/kg. Les concentrations sanguines du médicament à cette dose étaient de 172 à 269 ng/mL. À la dose maternelle toxique chez le lapin (50 mg/kg), les concentrations atteintes dans le sang étaient de 3180 à 6750 ng/mL.

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

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

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

Des études péri- et postnatales ont été menées chez le rat. Des doses atteignant 1000 mg/kg/jour par voie orale et 81 mg/kg/jour par voie sous-cutanée n'ont occasionné aucun effet indésirable sur le plan toxicologique qui aurait pu influencer le développement péri- et postnatal des petits. Cependant, l'administration par voie orale de 1000 mg/kg/jour pendant les périodes de gestation ou d'allaitement a provoqué une diminution du poids corporel des mères et des fœtus.

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

### **Tolérance locale**

Chez le lapin, l'administration par voie s.-c. ou i.m. de 1 mL d'une solution de sumatriptan (50 mg/mL) n'a causé aucun signe apparent d'irritation; elle n'a causé qu'une légère nécrose dans les couches les plus profondes des muscles sous-épidermiques. Tandis que les lésions sous-

cutanées ont guéri rapidement et sans complications, les lésions intramusculaires ont été modérément lentes à guérir.

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

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

### **Irritation de la peau et des yeux**

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

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

### **Susceptibilité à la dépendance**

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

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

## 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 JCC. The safety and tolerability of sumatriptan: an overview. *European Neurology* 1991;31(5):339-344.
5. Buzzi MG, Moskowitz MA. The anti-migraine drug sumatriptan (GR43175) selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *British Journal of Pharmacology* 1990;99:202-206.
6. 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, Blayliss EM. Effective improvement of symptoms in patients with acute migraine by GR43175 administered in dispersible tablets. *Cephalgia* 1989; 9 suppl. 9:89- 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. *JAMA* 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-HT<sub>1</sub>-like receptor in dog isolate 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-HT<sub>1</sub>-like-receptor agonist, GR43175. *Cephalalgia* 1989;9(suppl 9):23-33.
  17. Kimball RW, Friedman HP, Vallejo E. Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology (New York)* 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 (GR43175). *Headache* 1989;29(7):420-422.
  22. Moskowitz MA and Buzzi MG. The superior pericarotid cavernous sinus plexus and cluster headaches. In: Sandler M and Collins GM eds. *Migraine: a spectrum of ideas.* Oxford University Press 1990:119-127.
  23. Moskowitz MA, Buzzi MG. Neuroeffector functions of sensory fibres: implications for headache mechanisms and drug actions. *Journal of Neurology* 1991, 238:S18-S22.
  24. Nielsen TH, Tfelt-Hansen P. Lack of effect of GR43175 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. *Research and clinical studies in headache.* 1970; 3:92-125.

29. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *European Neurology* 1991;31(5):314-322.
30. The Oral Sumatriptan Dose Defining Study Group. Sumatriptan - and oral dose- defining study. *European Neurology* 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. *European Neurology* 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. Monographie de produit : IMITREX<sup>®</sup> (succinate de sumatriptan), GlaxoSmithKline inc. Date de révision: 24 juillet 2014, numéro de contrôle : 174758.
34. Monographie de produit : PMS-Sumatriptan (succinate de sumatriptan), Pharmascience Inc. Date de révision : 8 décembre 2014, numéro de contrôle : 175703.

**PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**<sup>Pr</sup>Sandoz Sumatriptan  
Comprimés de succinate de sumatriptan, USP**

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

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

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

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

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

**Les effets de ce médicament :**

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

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

N'utilisez pas Sandoz Sumatriptan si :

- vous êtes allergique au sumatriptan ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du produit (voir « Les ingrédients non médicinaux sont : »);
- vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou vous présentez des signes ou des symptômes d'une maladie cardiaque;
- vous souffrez d'hypertension (haute pression);
- vous prenez, ou vous avez pris récemment (dans les 2 semaines), un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO);

- vous prenez, ou vous avez pris récemment (dans les 24 heures), un médicament contenant de l'ergotamine ou ses dérivés ou un autre triptan pour traiter une migraine;
- vous souffrez d'une maladie du foie, quelle que soit sa gravité.

Sandoz Sumatriptan ne doit pas être utilisé pour traiter d'autres types de maux de tête qui sont différents des crises de migraine.

**L'ingrédient médicinal est :**

Le succinate de sumatriptan.

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

**50 mg :** Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, polyalcoool de vinyle, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

**100 mg :** Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, huile de coco fractionnée, hypromellose, lactose monohydraté, maltodextrine, oxyde de fer rouge, polydextrose, stéarate de magnésium et talc..

**Formes posologiques :**

**Comprimés :** 50 mg et 100 mg

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Sandoz Sumatriptan en comprimés si :

- vous êtes enceinte ou pensez l'être; vous essayez de devenir enceinte; vous utilisez une méthode de contraception inadéquate; ou vous allaitez.
- **vous avez des douleurs à la poitrine, une maladie du cœur, des essoufflements ou des battements de cœur irréguliers; vous avez déjà eu une crise cardiaque ou vous souffrez d'angine de poitrine.**
- **vous présentez des facteurs de risque de maladie du cœur (p. ex. hypertension, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie du cœur, femme ménopausée, homme de plus de 40 ans).**
- vous avez déjà été obligé de cesser de prendre ce médicament ou tout autre médicament en raison d'une allergie ou d'autres problèmes ou vous êtes allergique aux médicaments contenant un sulfamide.
- vous prenez des médicaments, y compris des médicaments contre la migraine comme un autre triptan, un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> ou un produit contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide.
- vous avez déjà eu de la difficulté à bouger un côté de votre corps lorsque vous avez un mal de tête.
- vous avez déjà été atteint d'un accident vasculaire cérébral, d'ischémie cérébrale transitoire ou du syndrome de Raynaud.
- vous avez moins de 18 ans.
- vous avez plus de 65 ans.
- vous prenez un médicament contre la dépression (p. ex., lithium, inhibiteur de la monoamine-oxydase, inhibiteur sélectif

du recaptage de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]).

- vous avez déjà eu, ou vous avez présentement, une maladie du foie ou des reins.
- vous avez eu par le passé ou il vous arrive encore d'avoir des crises d'épilepsie ou des convulsions.
- ce mal de tête est différent de vos crises de migraine habituelles.

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

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

#### **Emploi de Sandoz Sumatriptan durant la grossesse**

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

Édition autorisée de la notice de Sandoz Sumatriptan en français

#### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

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

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

#### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

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

#### **Dose habituelle :**

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

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

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

Sandoz Sumatriptan peut être pris avec ou sans nourriture. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Il ne doit pas être écrasé, mâché ni fractionné.

#### **Surdose :**

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

#### **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

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

Les effets secondaires les plus courants de succinate de sumatriptan sont les suivants :

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

L'emploi de Sandoz Sumatriptan pourrait provoquer une somnolence. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine à moins d'être certain que vous n'êtes pas somnolent.

Parmi les autres effets secondaires, citons :

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

Si ces effets se manifestent, prévenez votre médecin la prochaine fois que vous le consulterez. Très rarement, certaines personnes ont signalé les effets secondaires plus graves suivants. Pour obtenir plus

de renseignements sur ce qu'il faut faire si ces effets surviennent, veuillez consulter le tableau figurant à la fin de cette section.

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

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

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
Symptômes / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et faites appel à un service d'urgence médicale immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Sensations inhabituelles comme des engourdissements, des picotements ou une sensation de chaleur ou de froid; douleur, lourdeur ou pression dans n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge	✓		
Très rare	Symptômes d'une crise cardiaque [douleur à la poitrine, transpiration, essoufflement]			✓
	Battements du cœur anormalement lents ou rapides, ou sensation de battements du cœur irréguliers ou puissants	✓		
	Réactions allergiques [essoufflement, respiration sifflante soudaine, serrement à la poitrine, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée avec boursoufflure ou urticaire]			✓
	Convulsions [perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables («crise»)]			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptômes / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et faites appel à un service d'urgence médicale immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Douleur abdominale basse et/ou saignement rectal sévère			✓
Phénomène de Raynaud [coloration violacée persistante des mains ou des pieds]			✓
Perte de vision			✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si Sandoz Sumatriptan cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

Gardez les comprimés dans un endroit sec et frais (de 15°C à 30°C).

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

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

Rappel :

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

### **SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES**

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 des 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**

On peut obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc, au :

1-800-361-3062

Ou par écrit au :

145 Jules-Léger  
Boucherville, (QC), Canada  
J4B 7K8

Ou par courriel au :  
[medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision: 7 février 2017.